Hommage de
E. Chiray

(11

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Docteur MAURICE CHIRAY

1913



PARIS

MASSON ET Cie, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

TITRES

FACULTÉ DE MÉDECINE ·

Docteur en médecine (1906).
Chef de clinique à la Faculté de médecine (1909-1913)

TITRES ET FONCTIONS HOSPITALIÈRES :

Externat des hôpitaux (1900) (place de premier).
Internat des hôpitaux (1902) (place de huitième).
Admissibilité au concours du bureau central (1911).

RÉCOMPENSES SCIENTIFIQUES :

Lauréat de la Faculté de médecine : médaille d'argent (thèse), (1907).
Lauréat de l'Assistance publique : (prix Arnal) (1900).
Lauréat de l'Académie de médecine : (prix Vulfranc Gerdy, prix d'Hydrologie), (1907).

ENSEIGNEMENT :

Conférences cliniques et anatomo-cliniques dans le service de clinique du professeur Debove (1906-1913).
Conférences cliniques dans le service du professeur Gilbert (1907-1908).

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

LISTE CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS

1. **Méningite à pneumocoque,** Xantochromie du liquide céphalo-rachidien, *Bull. de la Société anatomique,* 7 Juin 1902, p. 550-551.

2. **Lèpre d'origine martiniquaise,** *Bull. de la Société de dermatologie et de syphiligraphie,* 4 Décembre 1902, p. 595. (En collaboration avec M. le professeur Gaucher.)

3. **Phlébite syphilitique des veines superficielles du membre supérieur,** *Bull. de la Société médicale des hôpitaux,* 30 Janvier 1903, p. 119-121. (En collaboration avec M. le professeur Gaucher.)

4. **Chancre syphilitique des gencives,** (*Bull. de la Société de dermatologie et de syphiligraphie,* 5 Février 1903, p. 73-74. (En collaboration avec M. le professeur Gaucher.)

5. **Sur un cas de sclérodermie généralisée progressive,** *Bull. de la Société de dermatologie et de syphiligraphie,* 10 Avril 1903, p. 149-151. (En collaboration avec M. le professeur Gaucher.)

6. **Origine nerveuse du pemphigus chronique prurigineux,** *Bull. de la Société de dermatologie et de syphiligraphie,* 10 Avril 1903, p. 156-159. (En collaboration avec M. le professeur Gaucher.)

7. **Leucomélanodermie cervicale post-papuleuse hérédo-syphilitique,** *Bull. de la Société de dermatologie et de syphiligraphie,* 10 Avril 1903, p. 147-149. (En collaboration avec M. le professeur Gaucher.)

8. **Eruption de syphilides secondaires chez une enfant syphilitique héréditaire,** *Société de dermatologie et de syphiligraphie,* 7 Mai 1903. (En collaboration avec M. le professeur Gaucher.)

9. **Sur un cas de tabes survenu cinquante ans après l'infection.** *Société de neurologie,* 4 Juin 1903. *Revue neurologique,* 1903, p. 639-640. (En collaboration avec M. le docteur Cornélius.)

10. **Tabes juvénile par hérédo-syphilis et crises gastriques**, *Société de neurologie*, 5 Décembre 1905. *Revue neurologique* 1905, p. 1195-1198. (En collaboration avec M. le docteur CAMUS.)

11. **Paraplégie spasmodique de l'enfance avec paralysie unilatérale de l'iris due à l'hérédo-syphilis**, *Société de neurologie*, 7 Janvier 1904. *Revue neurologique*, 1904, p. 96-98. (En collaboration avec M. le professeur DEJERINE.)

12. **Paralysie symétrique des muscles innervés par les 5e racine lombaire et 1re sacrée. Hypertrophie osseuse des phalanges et des métatarsiens des gros orteils.** *Société de neurologie*, 7 Janvier 1904. *Revue neurologique*, 1904, p. 494-495.

13. **Sur un cas de perte du sens stéréognostique à topographie radiculaire**, *Société de neurologie*, 5 mai 1904. *Revue neurologique*, 1904, p. 502-505. (En collaboration avec M. le professeur DEJERINE.)

14. **Sur le syndrome thalamique**, *Société de neurologie*, 5 mai 1904. *Revue neurologique*, p. 505-511. (En collaboration avec M. le docteur THOMAS.)

15. **Sur un nouveau procédé de diagnostic précoce des affections ostéo-articulaires**, *Presse médicale*, n° 47, 11 Juin 1904, p. 371. (En collaboration avec M. le docteur MURET.)

16. **Insuffisance aortique avec crises angineuses. Lichen sur les zones d'irradiations douloureuses**, *Bull. de la Société médicale des hôpitaux*, 31 Mars 1901, p. 296-299. (En collaboration avec M. le docteur GASNE.)

17. **Un cas de maladie de Recklinghausen**, *Société de neurologie*, 2 Février 1905. *Revue neurologique*, p. 259-260. (En collaboration avec M. le docteur CORYLLOS.)

18. **Anévrysmes multiples. Caillot canaliculaire. Sur le diagnostic des anévrysmes profonds de l'aorte thoracique**, *Bull. de la Société anatomique de Paris*, 16 Décembre 1904, p. 828-831. (En collaboration avec M. le docteur GRUGET.)

19. **Que deviennent les solutions de substances albuminoïdes injectées sous la peau.** *Bull. de la Société de Biologie*, 27 Janvier 1906, p. 218-220. (En collaboration avec M. le professeur agrégé CASTAIGNE.)

20. **Effets produits sur le sang par le passage d'albumines hétérogènes dans la circulation.** *Bull. de la Société de Biologie*, 27 Janvier 1906, p. 220-222. (En collaboration avec M. le professeur agrégé CASTAIGNE.)

21. **Des effets produits sur l'organisme par l'introduction de quelques albumines hétérogènes**, Thèse de Doctorat, 1906.

22. **Le traitement de la syphilis à Aix-la-Chapelle**, *Archives des maladies vénériennes*, 2 Février 1907, p. 98-104.

23. **Sur la présence constante du champignon du muguet dans l'intestin des enfants qui ne sont pas nourris au sein**, *Bull. de la Société de Biologie*, 2 Février 1907. p. 207-209. (En collaboration avec M. Sartory.)

24. **Sur la valeur des indications fournies par le réfractomètre de Zeiss, dans la mesure des albumines du sérum et des sérosités**, *Bull. de la Société de Biologie*, 27 Juillet 1907, p. 235-237. (En collaboration avec M. le docteur Desmanche.)

25. **Variations albumineuses du sérum sanguin et leur valeur dans le diagnostic des états cardiorénaux**, *Comptes rendus du neuvième Congrès français de médecine*, 14-16 Octobre 1907, p. 81-85.

26. **Diminution de l'albumine du sérum sanguin dans les cirrhoses ascitiques**, *Bull. de la Société de Biologie*, 16 Novembre 1907, p. 487-488. (En collaboration avec M. le professeur Gilbert.)

27. **Des albuminuries digestives et de leur traitement.** *Comptes rendus du neuvième Congrès français de médecine*, 14-16 octobre 1907, p. 184-187. (En collaboration avec M. le professeur agrégé Castaigne.)

28. **De l'alimentation extra-gastrique.** *Comptes rendus du neuvième Congrès français de médecine*, 14-16 octobre 1907, p. 187-189. (En collaboration avec M. le professeur agrégé Castaigne.)

29. **Concentration et dilution du sang.** *Presse médicale*, 8 janvier 1908, p. 19-22.

30. **L'eau et les échanges cutanés.** *Gazette des hôpitaux* 30 juin, 2 juillet 1908, p. 879-884 et 891-895.

31. **De l'obstruction biliaire.** *Gazette des hôpitaux*, 1908, n[os] 134 et 137, p. 1599-1606 et 1635-1641.

32. **Des mutations hydriques transcutanées.** *Bull. de la Société de Biologie*, 20 juin 1908, p. 1115-1117. (En collaboration avec le docteur Lamarre.)

33. **Anévrysme de la crosse de l'aorte d'origine hérédo-syphilitique.** *Bull. de la Société médicale des hôpitaux*, 9 octobre 1908, p. 275-280. (En collaboration avec M. le docteur Ségard.)

34. **Imperméabilité rénale aux sensibilisatrices et aux agglutinines typhiques.** *Bulletin de la Société de Biologie*, 4 décembre 1908, p. 586-588. (En collaboration avec M. Sartory.)

35. **Rapport sur une mission aux eaux de Luchon et d'Aix-la-Chapelle.** *Archives générales d'Hydrologie*, septembre, octobre, novembre, décembre 1908, p. 173, 197, 223, 253.

36. **Contribution à l'étude des septicémies éberthiennes non dothiénentériques. Forme cardiaque des septicémies éberthiennes simples,** *Thèse* Farcy. Paris, 1909.

37. **Les albuminuries digestives.** *Journal médical français*, mai 1910. (En collaboration avec M. le professeur agrégé Castaigne.)

38. **Manuel des maladies du foie et des voies biliaires.** *Collection du manuel de médecine*. Debove, Achard et Castaigne. (En collaboration avec M. le professeur agrégé Castaigne). 1 vol. gr. in-8°, 880 pages, 300 figures, 1910.

39. **Maladies du foie et leur traitement.** (En collaboration avec quelques élèves de M. le professeur Gilbert.) 1 vol. in-12, 700 pages, 89 figures, 1910.

40. **Sur un cas de syphilis tertiaire osseuse ayant résisté à tous les autres agents thérapeutiques et guéri en huit jours par le 606.** *Bull. de la Société médicale des hôpitaux*, 18 novembre 1910, p. 437-440. (En collaboration avec M. le docteur Poulard.)

41. **Sur un cas de zona strictement radiculaire compliqué de thermo-anesthésie permettant de soupçonner l'atteinte de la substance grise.** *Bull. de la Société médicale des hôpitaux*, 18 novembre 1910, p. 440-444.

42. **Guérison du rhumatisme blennorragique par les injections de sérum antiméningococcique.** *Bull. de la Société médicale des hôpitaux*, 25 novembre 1910, p. 529-535. (En collaboration avec M. le docteur Ramond.)

43. **Épilepsie consécutive à une méningite cérébro-spinale de cause indéterminée.** *Bull. de la Société médicale des hôpitaux*, 12 janvier 1912, p. 4-9. (En collaboration avec M. le docteur Sainton.)

44. **Lésion radiculaire du plexus lombo-sacré d'origine traumatique.** *Société de neurologie*, 1er février 1912. *Revue neurologique*, 1912, p. 296-298. (En collaboration avec M. Clarac.)

45. **Sur l'existence d'un centre des mouvements conjugués de la tête et des yeux.** *Société de neurologie*, 29 février 1912. *Revue neurologique*, p. 565.

46. **La valvulite uricémique.** *Presse médicale*, 25 mars 1912, p. 241-243. (En collaboration avec M. le docteur Pailleul.)

47. **Hémorragies méningées sous-arachnoïdiennes non traumatiques. Craniectomie. Guérison.** *Bull. de la Société médicale des hôpitaux,* 20 juin 1912, p. 838-845. (En collaboration avec M. le docteur Rolland.)

48. **L'Hydarthrose intermittente périodique.** *Paris médical,* 10 août 1912 et 11 janvier 1913, p. 262-267 et 152-157.

49. **Pepsine urinaire et néphrite.** *Ier Congrès de pathologie comparée,* novembre, décembre 1912. (En collaboration avec M. Clarac.)

50. **Sur l'exploration fonctionnelle des reins.** *Paris clinique et thérapeutique,* novembre, décembre 1912, p. 193-198, 213-217, 229-233.

THÈSES DE DOCTORAT

INSPIRÉES PAR MES TRAVAUX OU FAITES SOUS MA DIRECTION

Étienne, 1903. — *La zone dangereuse de la syphilis au point de vue des risques héréditaires.*

Labonnetif, 1905. — *Contribution à l'étude des formes hypothermiques du cancer du foie.*

Farcy, 1909. — *Contribution à l'étude des septicémies éberthiennes non dothiénenteriques. Forme cardiaque des septicémies éberthiennes simples.*

Bailleul, 1911. — *La valvulite uricémique.*

Michelowsky, 1912. — *L'Hydarthrose intermittente périodique.*

INTRODUCTION

Mes travaux et recherches ont été successivement orientés dans des sens divers par les maîtres près desquels j'ai eu l'honneur d'être placé pendant et après mes années d'internat. J'ai été amené dès le début à m'intéresser à la dermatologie et à la syphiligraphie près de M. le professeur Fournier et M. le professeur Gaucher, à celle de la neurologie avec M. le professeur Dejerine. Plus tard, sous la forte impulsion que j'ai reçue de mes autres maîtres, MM. les professeurs Debove, Gilbert et Roger, je me suis plus particulièrement occupé de la pathologie et de la physiologie pathologique du foie et des reins, et ce sont elles qui ont motivé mes principaux travaux. Je rapporterai donc ici le résumé de mes travaux et recherches en envisageant successivement :

1. **La dermatologie et la vénéréologie.**
2. **Les maladies du système nerveux.**
3. **Les maladies des reins.**
4. **Les maladies du foie.**
5. **Les recherches qui ont été faites en dehors de ces catégories.**

PREMIÈRE PARTIE

DERMATOLOGIE ET VÉNÉRÉOLOGIE

Sclérodermie généralisée progressive rapide (n° 5).

(*En collaboration avec M. le professeur* Gaucher.)

Cette malade était atteinte d'une sclérodermie diffuse paraissant avoir évolué avec une rapidité anormale. En 3 mois la face et les membres ont été envahis.

Cette observation montre que dans certains cas la sclérodermie peut avoir une marche aiguë.

Éruption de syphilis secondaires chez une enfant syphilitique héréditaire (n° 8).

(*En collaboration avec M. le professeur* Gaucher.)

Il s'agit d'une petite fille de 12 ans atteinte d'une éruption papuleuse sur le cou et de syphilides érosives de l'anus. L'interrogatoire le plus attentif n'a pu révéler aucune source de contagion. L'examen de l'enfant démontre l'existence d'altérations rétiniennes spécifiques héréditaires, de strabisme et il semble probable que ces lésions qui appartiennent d'ordinaire aux premiers stades de la syphilis acquise se produisent ici dans la syphilis héréditaire. La mère est nettement syphilitique, elle a eu plusieurs fausses couches. Cette observation est d'un intérêt aussi grand pour la clinique qu'au point de vue médico-légal. L'apparition de plaques muqueuses chez une syphilitique héréditaire non réinfectée n'aurait pas été admise il y a trente ans.

Leucomélanodermie cervicale post-papuleuse hérédo-syphilitique (n° 7).

(En collaboration avec M. le professeur Gaucher.)

Cette observation concerne une enfant de 12 ans, hérédo-syphilitique qui portait au cou une lésion rappelant la syphilide pigmentaire avec plaques leucodermiques.

Cette enfant était entrée à l'hôpital pour des plaques muqueuses anovulvaires. Elle présentait en outre au niveau du cou deux sortes d'accidents : des syphilides papuleuses et des taches leucodermiques. Les syphilides papuleuses n'existaient qu'à la partie postérieure du cou. Elles étaient entourées d'une zone blanchâtre permettant de penser qu'en disparaissant elles laissaient une pigmentation. Les taches leucodermiques existaient sur les parties latérales du cou, et reposaient sur un fond hyperpigmenté. Dans l'ensemble on avait l'aspect d'une syphilide pigmentaire avec taches leucodermiques.

Ce qui fait l'intérêt de cette observation c'est que la *syphilide pigmentaire du cou n'est classiquement pas du ressort de l'hérédo-syphilis*, mais seulement de la syphilis acquise. Or, malgré un examen physique attentif, et un interrogatoire complet de l'enfant, de sa sœur aînée et de ses parents, on ne retrouvait pas trace de syphilis acquise. Tout portait à conclure par contre à l'hérédo-syphilis, car la mère avait été infectée dès le début de son mariage, avait perdu 2 enfants en bas âge et fait 2 fausses couches. Elle avait mené 3 grossesses à terme et en avait conservé les produits quand elle s'était soignée. L'enfant présentait des lésions du fond de l'œil dues à l'hérédo-syphilis.

Il s'agissait donc de plaques leucodermiques reposant sur un fond hyperpigmenté et développées consécutivement à des lésions éruptives dues à l'hérédo-syphilis.

Ce cas est intéressant, car il montre la possibilité de troubles pigmentaires cutanés non seulement au cours de la syphilis acquise, fait bien connu, mais encore au cours de la syphilis héréditaire, ce qui est un fait nouveau et mérite d'être confirmé par de nouvelles observations.

De l'origine nerveuse du pemphigus chronique (n° 6).
(En collaboration avec M. le professeur Gaucher.)

Nous avons observé 5 cas de dermatite herpétiforme de Dühring accompagnés de tares nerveuses manifestes.

Ces 5 cas s'inscrivent à l'actif de l'étiologie nerveuse que nous estimons plus plausible que l'étiologie sanguine ou toxique, à laquelle l'éosinophilie sanguine a donné du crédit. En effet contre l'origine autotoxique, plaide l'absence de modification des excrétions urinaires que nous avons constaté.

En faveur de l'origine nerveuse nous avons signalé les arguments suivants : Intensité du prurit au début, distribution souvent symétrique des lésions, survenance de la poussée initiale et d'une récidive sous l'influence d'une émotion. En outre chez les malades que nous avons observés existaient des zones hyperesthésiques, de l'exagération des réflexes rotuliens, des crises épileptiformes, du retard intellectuel.

Nous avons retrouvé d'autres observations dans lesquelles les troubles nerveux ont été mis en évidence, observations dues à Gaucher, Claude et Barbe, Gaucher et Gastou. Gastou, en 1896, dans une autopsie a trouvé des lacunes péri-épendymaires de la substance grise. Pendant la vie il y avait eu des troubles nerveux et des arthropathies. Dans deux autres autopsies il a retrouvé des adhérences méningées. Milian a trouvé chez une malade de l'exagération des réflexes rotuliens, de l'inégalité et de la paresse pupillaire aux excitations lumineuses, enfin une lymphocytose discrète du liquide céphalo-rachidien, preuve irrécusable de l'irritation méningée.

En résumé, l'on voit que les cas ne sont pas rares où le pemphigus prurigineux s'associe à des tares ou à des lésions nerveuses. Assurément cette théorie n'acquerra une véritable valeur que lorsqu'on aura réuni un nombre d'observations suffisant. Nous pensons que si l'on examinait soigneusement les malades dans ce sens il apparaîtrait de nombreux cas analogues.

Cette question est d'un grand intérêt doctrinal, car notre théorie permet de rapprocher les unes des autres les différentes dermatoses bulleuses, herpès, zona, pemphigus, et crée une grande homogénéité dans ce groupe. La bulle apparaîtrait comme l'expression cutanée d'un trouble nerveux.

Sur un cas de maladie de Recklinghausen (n° 17).

(En collaboration avec M. le docteur Coryllos.)

Ce cas observé chez un homme de 57 ans était le type parfait de la neurofibromatose (pigmentation diffuse, dermato-fibromes nombreux sous-cutanés et intra-cutanés, neurofibromes particulièrement développés. Deux points retenaient spécialement l'intérêt. D'une part, il existait chez ce sujet des troubles nerveux divers, bégaiement, intelligence obtuse, frigidité sexuelle absolue. D'autre part, on pouvait avec une certaine vraisemblance rattacher cette maladie à l'hérédo-syphilis.

Phlébite syphilitique des veines superficielles du membre supérieur (n° 5).

(En collaboration avec M. le professeur Gaucher.)

A l'époque où le rôle pathogène de l'infection syphilitique sur les veines était encore discuté, nous avons rapporté une observation de phlébite des veines superficielles du bras, phlébite sans douleur, sans œdème ni rougeur des téguments, survenant au cours de l'évolution d'une syphilis secondaire à évolution grave et rapide. Nous avons insisté sur la nature nettement syphilitique de cette thrombose veineuse.

Quand une phlébite siège au membre inférieur on peut plus facilement avoir des doutes sur son origine; mais une phlébite du membre supérieur, survenant sans cause plausible au cours d'une syphilis maligne d'emblée nous paraissait devoir être rapportée indubitablement à l'infection vénérienne. Il n'y avait localement en effet aucune cause d'appel, ni traumatisme, ni infection tuberculeuse ou autre. Nous attirons l'attention sur l'évolution très spéciale de cette phlébite évoluant sans phénomène inflammatoire, même au début et très résistante au traitement. Toutefois celui-ci finit par déterminer une amélioration lente.

Chancre de la gencive supérieure (n° 4).

(*En collaboration avec M. le professeur* Gaucher.)

Les observations de chancre initial de la gencive constituent encore une rareté. Dans le cas en question un chancre existait sur la gencive supérieure avec une adénopathie satellite. La malade ayant été soignée par un dentiste vers l'époque où ce chancre était apparu, on pouvait se demander si elle n'avait pas été infectée par les instruments.

Anévrysme de la crosse aortique d'origine hérédo-syphilitique (n° 55).

(*En collaboration avec M. le docteur* Ségard.)

Les manifestations de l'hérédo-syphilis sur l'appareil circulatoire ne sont à l'heure actuelle que partiellement connues. Si l'on possède de très nombreuses observations de lésions ou de malformations cardiaques chez les hérédo-syphilitiques, si l'on connaît bien les lésions des petites artères au cours des complications viscérales dont sont porteurs les nouveau-nés issus de parents spécifiques, *il n'existait pas jusqu'à nous à notre connaissance une seule observation probante démontrant l'existence de processus semblables sur les gros vaisseaux.*

Le malade que nous avons observé nous paraît donc être *le premier cas indiscutable d'anévrysme aortique dû à l'hérédo-syphilis.*

C'est un homme de 55 ans qui depuis l'âge de 7 à 8 ans présente des troubles fonctionnels du cœur et chez lequel l'examen clinique révèle de façon indiscutable les signes d'un anévrysme de la crosse de l'aorte. A 12 ans, il a eu une perforation du voile du palais; à 14 ans des abcès ganglionnaires de la région cervicale et sus-claviculaire. Enfin, dans l'enfance, il a présenté à différentes reprises des écoulements d'oreille et des maux d'yeux. L'examen du fond de l'œil révèle une plaque de choroïdite qui est vraisemblablement hérédo-syphilitique.

Cette observation nous paraît démontrer l'existence des anévrysmes aortiques hérédo-syphilitiques. En effet :

1° *Le malade est un hérédo-syphilitique.*

Bien qu'on n'observe pas dans sa famille la polynatalité et la poly-

léthalité si fréquente chez les syphilitiques, il reste encore assez de motifs pour affirmer la syphilis. Nous retiendrons principalement la triade d'Hutchinson presque complète, en particulier les lésions de choroïdite sur lesquelles nous nous sommes expliqués, l'existence d'un testicule petit et dur, la forme spéciale des adénites cervicales ayant laissé des cicatrices analogues à des brûlures. On sait qu'à l'heure actuelle beaucoup de syphiligraphes pensent que ces lésions dites scrofuleuses marquent souvent une hérédité syphilitique. Enfin la perforation spontanée du voile à l'âge de douze ans nous paraît un argument définitif. En effet, une perforation à cet âge ne peut guère être produite que par l'hérédo-syphilis tardive, une ulcération tuberculeuse ou un lupus du voile. Mais seule la perforation syphilitique présente les caractères que nous retrouvons ici, insidiosité du développement, soudaineté de l'apparition. Pour toutes ces raisons, il semble que la syphilis doit être incriminée dans la perforation, et ce malade est syphilitique par ses ascendants, car nous n'avons trouvé aucun fait précis qui nous permette de croire à une syphilis acquise dans la première enfance.

2° *L'anévrysme aortique peut-il être attribué à l'hérédo-syphilis?* Sur ce point un doute important pourrait naître du fait que le malade a présenté à deux reprises, à 17 et à 27 ans, des attaques de rhumatisme articulaire aigu. Mais il semble bien que la lésion cardiaque ne puisse leur être attribuée.

La principale raison est la suivante : le malade a spontanément raconté et plusieurs fois confirmé que, dès l'âge de huit ans, il souffrait d'essoufflement, que pendant toute son enfance il est resté incapable de courir comme les autres enfants. Ce renseignement capital, que nous lui avons fait préciser maintes et maintes fois, nous permet de supposer que, dès ce moment, la lésion aortique était créée. Or, le rhumatisme, n'étant survenu qu'à l'âge de dix-huit ans, ne saurait être mis en cause, tandis que l'hérédo-syphilis peut être légitimement suspectée. Elle se trouvait en pleine évolution à ce moment puisque la perforation est survenue à douze ans.

Un second argument pourrait être tiré de ce fait que, lorsque le malade a particulièrement souffert de vertiges et de troubles circulatoires en rapport avec l'anévrysme, il s'est toujours trouvé rapidement amélioré par l'iodure.

Un troisième argument doit encore être invoqué contre l'origine rhumatismale et à l'actif de la syphilis. C'est qu'il paraît curieux qu'une attaque rhumatismale assez violente pour léser aussi profondément l'aorte n'ait laissé aucune trace sur les valvules cardiaques.

En résumé, nous pensons qu'on peut avec beaucoup de vraisemblance incriminer ici l'hérédo-syphilis.

Notre opinion s'est d'ailleurs fortifiée par la lecture des constatations anatomiques faites par quelques auteurs à l'étranger, en particulier par Wiessner. Cet auteur ayant examiné histologiquement la paroi de l'aorte chez un certain nombre de fœtus et de nouveau-nés morts de syphilis héréditaire est arrivé aux conclusions suivantes : Il existe neuf fois sur dix dans ces cas des lésions qu'on ne retrouve jamais sur les autres fœtus ou nouveau-nés. Ces lésions siègent dans la tunique moyenne des gros vaisseaux, près de l'adventice, dans ce qu'il appelle la *grenzzone*, la zone frontière. Elles consistent en infiltrats cellulaires groupés autour des vasa vasorum fortement dilatés. Ces lésions sont celles des enfants morts avant le terme ou peu après la naissance. Chez ceux qui sont morts après quelques mois, on ne constate qu'une prolifération conjonctive et une oblitération des vaisseaux de la *grenzzone*. Ces lésions sont analogues à celles qui ont été décrites dans l'aortite syphilitique de l'adulte. Elles permettent de concevoir l'identité des processus dans l'infection acquise et dans l'infection héréditaire, et, en nous montrant la prédominance des lésions dans la tunique élastique, elles font comprendre la genèse ultérieure des anévrysmes par l'hérédo-syphilis.

La zone dangereuse de la syphilis au point de vue des risques héréditaires.

(*Thèse d'Étienne*. Paris, 1905.)

Nous avons cherché dans ce travail à résumer quelques faits nets qui servent à préciser la durée et les variations de la nocivité syphilitique relativement aux risques héréditaires.

Pour juger de la question, nous avons autant que possible, étudié les cas de syphilis paternelle et maternelle isolées.

1° *Syphilis maternelle isolée.* — Elle est ante-conceptionnelle ou post-conceptionnelle.

La syphilis *ante-conceptionnelle* comporte des risques héréditaires dès le premier jour. Elle reste nocive indubitablement pendant la période des accidents primaires et secondaires. Pour la période tertiaire sa nocivité est admise par les uns, repoussée par les autres. Il existe sur ce point de grandes variations individuelles et les faits les plus bizarres ont été rapportés. Une syphilis même récente peut quel-

quefois permettre la procréation d'un enfant en apparence complètement sain.

Dans tous les cas, les risques héréditaires paraissent atteindre leur période d'acmé au cours de la première année. A partir de ce moment, ils décroissent. C'est la *loi de Kassowitz* ou *loi de Diday*.

La syphilis maternelle *post-conceptionnelle* est tantôt nocive, tantôt sans danger pour le fœtus. Classiquement, on admet que les risques existent quand la maladie a été contractée pendant la première moitié de la grossesse. En réalité, il nous semble que les faits ne justifient pas entièrement cette doctrine, qu'il y a de grandes et nombreuses exceptions à une telle règle. Il faut savoir qu'une syphilis datant du 7e mois peut quelquefois être nocive et que dans certains cas où la maladie datait du début de la grossesse, on n'a pas observé d'accident. Ce sont là d'ailleurs des cas peu nombreux, mais ils existent indubitablement, et l'on peut juger par ces faits combien ces questions sont loin d'être résolues, et combien il y a encore d'inconnues qui échappent à l'observation.

2° *Syphilis paternelle isolée.* — Elle suffit à déterminer la syphilis de l'enfant en l'absence même de toute lésion maternelle. Mais l'action n'est pas fatale et l'enfant peut quelquefois échapper à la contamination. La durée de la nocivité paternelle n'est pas très nettement fixée. Il est certain qu'il faut un minimum de 3 à 4 années. Aussi le médecin avant de permettre le mariage à un syphilitique devra-t-il requérir que ce laps de temps soit écoulé et que le malade présente les « caractères d'admissibilité » fixés par M. Fournier.

Entre le moment où elle prend naissance et le moment où elle s'éteint, la nocivité de la syphilis paternelle varie comme celle de la syphilis maternelle.

3° *On peut diminuer l'étendue de la zone dangereuse* de la syphilis au point de vue héréditaire. Pour cela, il faut traiter cette affection, chez le père et la mère. La méthode préconisée par M. le prof. Gaucher au moyen de sels solubles, tantôt en piqûres, tantôt en pilules, donne d'excellents résultats.

Traitement de la syphilis à Aix-la-Chapelle (n° 22).

Le principe de la thérapeutique syphilitique à Aix la Chapelle n'a rien d'original. Il consiste dans l'emploi des eaux sulfureuses chaudes à titre d'adjuvant du traitement spécifique. C'est une méthode prati-

quée depuis longtemps en France, et même il semble qu'elle y ait été inaugurée.

La cure mercurielle d'Aix consiste à peu près exclusivement dans la friction. C'est là un procédé thérapeutique peu en faveur chez nous et de plus en plus délaissé. Il a pourtant des avantages pratiques : l'indolence absolue, ainsi que l'absorption du mercure graduelle et sans secousses. Les malades questionnés à Aix, paraissent enchantés de ce traitement. Nous avons rencontré plusieurs syphilitiques, coutumiers de toutes les thérapeutiques qui, après avoir tâté des injections et ingestions mercurielles déclarent obtenir par les seules frictions une parfaite sensation de bien-être.

Il existe à Aix une corporation importante de *frotteurs*, auxiliaire très utile des médecins. On doit reconnaître d'ailleurs qu'ils sont bien dressés et s'acquittent scrupuleusement de leurs fonctions. Ce sont, en général, des hommes vigoureux, et c'est une nécessité professionnelle, le frotteur faisant chaque jour une moyenne de vingt frictions de vingt minutes chacune. Les patients sont prévenus par les médecins que c'est là le temps nécessaire et ils exigent que l'opération ne prenne fin qu'à l'heure convenable. Pendant ces vingt minutes le frotteur pratique un pétrissage soigné des masses musculaires et cherche à faire pénétrer la pommade mercurielle dans les téguments.

La friction est faite à main nue et l'on n'emploie pas de spatules en verre. Néanmoins les frotteurs les plus âgés ne présentent ni tremblement, ni accidents de stomatite mercurielle.

Ceux à qui j'ai pu parler sont convaincus que le moyen de se préserver de tout accident consiste à fermer la bouche pendant toute la friction, à respirer par le nez et le plus loin possible du malade. Cette remarque toute empirique n'est peut-être pas sans valeur et elle tend à bien montrer de quelle importance est l'absorption des vapeurs mercurielles par l'épithélium pulmonaire au cours des frictions.

L'absorption mercurielle est mesurée par les médecins d'Aix-la-Chapelle sur la teneur des urines en métal. Ils estiment que dans une cure normale, on doit trouver, après trois semaines de traitement, 3 milligrammes de mercure par litre.

Un cas de syphilis tertiaire osseuse guérie par le « 606 » après échec de tous les autres agents thérapeutiques.

(n° 40)

(*En collaboration avec M. le docteur* Poulard.)

Les discussions actuellement engagées sur le remède d'Ehrlich ne paraissent plus porter sur le point de savoir s'il est capable de stériliser d'emblée la syphilis, car les observations de récidives sont innombrables.

Ce qui intéresse le corps médical, c'est de connaître la valeur relative de l'ancienne et de la nouvelle médication.

A ce point de vue, le sujet que nous avons observé, offre un intérêt capital, car on a essayé sur lui, sans succès d'ailleurs, toute une série de composés mercuriels et arsenicaux avec adjonction de fortes quantités d'iodure et même de cure sulfureuse. Sa maladie n'est entrée en régression qu'à partir du moment où nous lui avons fait une injection de « 606 ». La guérison, que nous poursuivions depuis une année, a été réalisée en dix jours. Il n'est pas démontré, assurément, que cette injection unique soit suffisante, mais il est impossible de ne pas enregistrer le fait brutal suivant : Un malade atteint de gommes périostées multiples, *ayant résisté pendant onze mois à des doses intenses de mercure, d'hectine et d'iodure*, a brusquement cessé de souffrir vingt-quatre heures après une injection de dioxydiamidoarsénobenzol. Nous qui l'observions, nous avons assisté à la fonte extraordinairement rapide de toute une série de tumeurs osseuses que nous connaissions bien, tant à cause de la saillie qu'elles faisaient que par les douleurs très vives qu'elles provoquaient, localement et à distance.

Ce qui nous a principalement frappés, ce fut le retour presque instantané de mouvements impossibles depuis plusieurs mois, tels que celui de lever les deux bras au-dessus de la tête.

Guérison du rhumatisme blennorragique par les injections de sérum antiméningococcique (n° 42).

(*En collaboration avec M. le docteur* Ramond.)

Frappés des bons effets obtenus par MM. Pissavy et Chauvet dans

la cure du rhumatisme blennorragique par le sérum antiméningococcique, et séduits par la simplicité de ce traitement, nous l'avons appliqué à cinq malades.

Nos cinq observations se rapportent à des monoarthrites aiguës ou subaiguës présentant tous les caractères cliniques attribués classiquement au rhumatisme blennorragique (fixité, atteinte des tissus périarticulaires, résolution lente, absence d'antécédents arthritiques, de sueurs, de troubles cardiaques). Nos malades, toutes des femmes, se sont présentées à nous à une époque différente de leur maladie : quinze jours, un mois, trois mois et cinq mois et demi après le début des accidents articulaires. Toutes avaient suivi sans succès les traitements divers habituellement mis en œuvre contre de telles arthrites.

Notre thérapeutique a consisté essentiellement dans l'injection de sérum antiméningococcique de Dopter fourni par l'Institut Pasteur. La quantité de sérum employée, le nombre et le siège des piqûres ont varié suivant les cas. Chez trois malades, nous avons injecté une seule fois 20 centimètres cubes de sérum sous la peau du flanc; dans un autre cas nous avons fait, à huit jours d'intervalle, deux piqûres de 10 centimètres cubes chacune; enfin, chez notre dernière malade, nous avons pratiqué une première injection périarticulaire de 10 centimètres cubes, et quatre jours plus tard une seconde injection intra-articulaire de la même dose. Cette façon d'opérer, séduisante parce qu'elle introduit le sérum *loco dolenti*, ne nous a paru comporter aucun inconvénient, et son action fut très rapide. Nous croyons être les premiers à l'avoir employée.

Les effets du traitement se sont manifestés de la même façon chez nos cinq malades, et la dose, relativement faible, de 20 centimètres cubes de sérum antiméningococcique, s'est montrée chaque fois suffisante pour produire la guérison.

Dès les premiers jours après l'injection les douleurs spontanées, intenses, rebelles à tout traitement, et persistant depuis plusieurs semaines ou plusieurs mois, ont disparu presque complètement.

L'œdème et l'empâtement périarticulaire se sont atténués progressivement; ils n'étaient plus appréciables au bout de huit jours. Enfin les douleurs à la pression, plus persistantes, se sont éteintes à leur tour; elles n'existaient plus après une quinzaine de jours. Dès ce moment, tout phénomène aigu ayant disparu, la maladie pouvait être considérée comme terminée. La *restitutio ad integrum* était malheureusement loin d'être obtenue, et chez toutes nos malades existait une ankylose de l'article atteint, d'autant plus marquée que la maladie avait duré plus longtemps.

Les inconvénients de cette médication sont de faible importance en regard de ses avantages. Nous n'avons eu à enregistrer qu'une seule éruption sérique. Il est vrai que nous n'avons pas répété les injections, et que nous prenions la précaution d'ordonner pendant huit jours l'ingestion de sels de chaux (4 grammes de chlorure de calcium par vingt-quatre heures).

De ces faits, nous croyons pouvoir tirer les conclusions suivantes :

1° L'injection de sérum antiméningococcique détermine une amélioration rapide et considérable du rhumatisme blennorragique dans sa forme monoarticulaire aiguë ou subaiguë. Elle peut être faite sous la peau, dans le voisinage ou à distance de la jointure, ou même à l'intérieur de l'articulation.

2° La dose de 20 centimètres cubes de sérum est habituellement suffisante. Elle pourrait être augmentée ou répétée s'il était nécessaire.

3° La sérothérapie du rhumatisme blennorragique a pour effet de faire disparaître rapidement et dans l'ordre de leur énumération : les douleurs spontanées, la tuméfaction et l'œdème, les douleurs provoquées. Elle ne met pas à l'abri de l'ankylose. Celle-ci est d'autant plus marquée que l'injection sérique aura été faite plus tardivement. Il faut donc faire usage du sérum antiméningococcique le plus tôt possible après le début des accidents.

DEUXIÈME PARTIE

MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX

Xanthochromie du liquide céphalo-rachidien dans la méningite à pneumocoques (nº 1).

Il s'agit d'une méningite à pneumocoques dans laquelle le liquide céphalo-rachidien était jaune verdâtre. Ceci prouve que la xanthochromie du liquide céphalo-rachidien n'est nullement pathognomonique de l'hémorragie intra-arachnoïdienne, et que la couleur sanglante conserve au contraire toute sa valeur pour le diagnostic de cette hémorragie. La couleur jaune verdâtre se comprenait fort bien dans ce cas, car, outre les leucocytes extravasés dans le liquide céphalo-rachidien, il y avait aussi quelques globules rouges, indice d'une diapédèse intense et par suite d'une exsudation du sérum qui, chez cette femme, était hyperchromique.

Tabes survenu cinquante ans après l'infection (nº 9).

(*En collaboration avec M. le docteur* Cornelius.)

C'est peut-être le cas du tabes le plus tardif qui ait été observé : le malade ayant contracté la syphilis à l'âge de 16 ans, a présenté les premiers symptômes de tabes à l'âge de 66 ans, par conséquent cinquante ans après le chancre.

Crises gastriques dans un cas de tabes juvénile hérédo-syphilitique (n° 10).

(En collaboration avec M. le docteur Camus.)

Une jeune fille de 22 ans souffre depuis l'âge de 16 ans, de crises gastriques avec vomissements. Ces crises, extrêmement violentes, amènent la malade, en quelques heures, à un état de déshydratation tel que l'issue fatale paraît proche. En dehors des accès on n'observe aucun trouble gastrique, et l'état général est excellent.

Pendant leur cours, nous avons constaté la présence du signe d'Argyll-Robertson qui disparaît ensuite. Il existe d'autres signes permanents du tabes chez cette jeune fille. Ce sont en particulier l'abolition totale de tous les réflexes tendineux, et l'hypoesthésie radiculaire limitée au territoire de la huitième cervicale et de la première dorsale, surtout du côté gauche.

Il ne s'agit donc ici ni d'hystérie, dont la malade n'a aucun stigmate, ni d'une maladie organique de l'estomac. Ce sont des crises gastriques tabétiques. Ces crises ayant débuté à l'âge de seize ans, il ne paraît pas possible d'incriminer une syphilis acquise, et la malade n'en présente d'ailleurs aucune trace. Par contre son père était certainement syphilitique : il est mort paralytique général. Sa mère a perdu trois enfants sur sept, et le dernier des enfants vivants est nettement hérédo-spécifique.

Ce cas est donc un exemple de tabes juvénile par hérédité syphilitique. Il est remarquable par les crises gastriques consécutives et le signe d'Argyll-Robertson intermittent.

Paraplégie spasmodique de l'enfance d'origine probablement hérédo-syphilitique (n° 11).

(En collaboration avec M. le professeur Dejerine.)

Il s'agit d'une enfant de 8 ans, atteinte de paraplégie spasmodique. Cette paraplégie avait débuté à l'âge de 7 ans et demi sans troubles antérieurs. Elle ne s'accompagnait d'aucune modification de la sensibilité subjective et objective mais de l'exagération des réflexes achilléens et rotuliens sans trépidation épileptoïde ni signe

des orteils. Il n'existait pas de paralysie des sphincters et les membres supérieurs étaient intacts.

L'examen des yeux montrait une immobilité pupillaire totale à la lumière et à la convergence pour la pupille droite, de la paresse seulement à gauche. Enfin l'enfant présentait des stigmates de dégénérescence mentale depuis le début de sa maladie.

La ponction lombaire a montré une lymphocytose assez abondante.

On ne pouvait songer ici à un mal de Pott, car la colonne vertébrale était absolument intacte, ni à un syndrome de Little puisque la maladie avait débuté à 7 ans. On dut se rattacher à l'hypothèse d'une hérédo-syphilis médullaire, bien que les parents n'admissent pas l'infection et que la fillette ne présentât pas de stigmates; mais la mère avait perdu deux enfants en bas âge et le dernier, mort trois mois auparavant, était nettement hérédo-syphilitique.

Paralysie symétrique des muscles innervés par les Ve racine lombaire et Ire sacrée (n° 12).

Un homme de 52 ans présentait des lésions radiculaires extrêmement curieuses de la Ve racine lombaire et de la Ire sacrée. Les muscles paralysés et atrophiés étaient surtout ceux de la région antéro-externe de la jambe, les abducteurs de la cuisse, le groupe des muscles fessiers. Les autres muscles de la cuisse et la jambe étaient indemnes. Les réflexes rotuliens manquaient et les achilléens étaient exagérés. Il existait des troubles marqués de la sensibilité au niveau des pieds. En outre, *les deux gros orteils paraissaient énormément hypertrophiés et d'un aspect éléphantiasique.* La peau est à ce niveau violacée, lisse, brillante et humide. Sur leur face plantaire on voyait deux maux perforants symétriques. La radiographie montrait une énorme hypertrophie osseuse des phalanges et des métatarsiens des gros orteils.

Cette observation présente un gros intérêt puisqu'elle montre l'existence de *troubles trophiques osseux d'origine radiculaire.*

Paralysie spasmodique de l'enfance avec paralysie unilatérale de l'iris due à l'hérédo-syphilis (n° 11).

(*En collaboration avec M. le professeur* Dejerine.)

Cette observation a trait à une paraplégie spasmodique avec para-

lysie irienne unilatérale, lymphocytose du liquide céphalo-rachidien et troubles mentaux légers apparue chez une enfant de 7 ans, sans cause connue.

L'examen soigneux de la colonne vertébrale a permis d'écarter l'hypothèse d'un mal de Pott. D'autre part, le début tardif des accidents ne laisse pas penser au syndrome de Little, bien que, par ailleurs, la malade en présente tout à fait le tableau.

Nous nous sommes rattachés à l'hypothèse d'hérédo-syphilis médullaire quoique n'en ayant pas la preuve absolument démonstrative.

En effet, le père et la mère nient, de très bonne foi, toute infection spécifique. L'enfant ne présente elle-même aucune malformation, aucun stigmate dystrophique sauf un front olympien. Mais la mère a perdu deux enfants en bas âge : le premier il y a dix ans, le second il y a trois mois, et pour le dernier enfant le diagnostic d'hérédo-syphilis a été porté. La présence de troubles oculaires vient encore ajouter à l'actif de l'hypothèse d'hérédo-syphilis.

Perte radiculaire du sens stéréognostique (n° 15).

(*En collaboration avec M. le professeur* Dejerine.)

La perte du sens stéréognostique prend de jour en jour plus d'intérêt en séméiologie nerveuse. Nous avons observé une femme de 40 ans présentant depuis un an environ des fourmillements, de l'engourdissement et une diminution de la force musculaire dans la partie interne du bras droit. L'examen objectif montrait une anesthésie cutanée et osseuse avec perte du sens des attitudes dans le domaine des VIII C et I D, à la main et à l'avant-bras droit.

Toute la moitié interne de la main était privée de la perception stéréognostique tandis que la moitié externe l'avait conservée. La perte radiculaire de la notion du relief ne pouvait être imputée à la parésie car la motilité restait suffisante pour permettre le palper. Cette stéréoagnosie était donc due à la perte de sensibilité superficielle et surtout profonde qui fournissent les éléments de la perception stéréognostique.

Ce cas démontre une fois de plus que cette perception n'est pas un sens spécial mais une synthèse de sensations simples.

Fig. 1. — Perte du sens stéréognostique à topographie radiculaire.
Schéma des troubles de sensibilité cutanée.



Fig. 2. — Perte du sens stéréognostique à topographie radiculaire.
Schéma de l'anesthésie osseuse à la main.

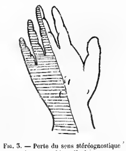


Fig. 3. — Perte du sens stéréognostique à topographie radiculaire.
Schéma de la stéréognosie à la main.

Sur un cas de syndrome thalamique (nº 14).

(En collaboration avec M. le docteur Thomas.)

Le cas observé par nous présentait un très grand intérêt, car il reproduisait trait pour trait les deux observations antérieurement présentées par M. le professeur Dejerine.

Nous avons insisté sur les caractères essentiels du syndrome thalamique, caractères qui sont :

1) Hémiplégie légère contrastant avec des troubles intenses de la sensibilité très persistants et ne régressant pas.

2) Apparition de choréoataxie et d'athétose sur le territoire hémiplégique à la suite de la régression de l'hémiplégie.

3) Troubles intenses de la sensibilité sur le territoire atteint.

Dès le début il existe des douleurs centrales très marquées dans le côté hémiplégié. L'hémianesthésie objective de la peau est très nette au contact, à la douleur et à la température. Il existe une dysesthésie très marquée, erreurs de localisation et erreurs sur la qualité de la sensation. Les sensibilités profondes sont encore plus troublées que les superficielles. La malade a perdu d'une façon totale la perception stéréognostique et la perception du sens des attitudes.

4) L'absence du signe de Babinski malgré l'exagération des réflexes se retrouve dans toutes les observations.

Sur un nouveau procédé de diagnostic précoce des affections ostéo-articulaires par l'étude de la sensibilité osseuse (nº 15).

(En collaboration avec M. le docteur Mutet.)

Depuis quelques années, grâce aux recherches faites dans le service du professeur Dejerine, l'étude de la sensibilité des os a pris une place importante en séméiologie nerveuse. C'est là une acquisition nouvelle, car, si l'on savait depuis longtemps que le périoste est une membrane très riche en filets nerveux, parfaitement sensible et dans certains cas douloureuse, on s'était peu occupé d'explorer, d'une façon objective, cette sensibilité spéciale. M. le professeur Dejerine et ses élèves ont montré par la méthode du diapason que le squelette,

comme le tégument externe, peut présenter des zones objectivement anesthésiques ou hyperesthésiques, que ces troubles sont indépendants et très souvent différents de ceux de la sensibilité cutanée, et qu'en un mot, il y a là une sensibilité très spéciale et parfaitement autonome. C'est actuellement un fait acquis que, dans nombre d'affections nerveuses, existent des anesthésies osseuses, constantes et permanentes, et il est légitime de penser que ces troubles ont pour le diagnostic des maladies nerveuses une importance égale à celle des troubles de la sensibilité superficielle.

Nous avons cherché de quelles applications ces recherches seraient justiciables dans le domaine des affections ostéo-articulaires. Nous avons examiné des coxalgies, des tumeurs blanches, des cas d'ostéite, des lésions douteuses des os et des névralgies du trijumeau.

Les coxalgies que nous avons examinées appartiennent à des sujets de 10 à 15 ans. Dans tous les cas, il s'agit de lésions récentes, tout à fait à leur début, dont le diagnostic est douteux. Chez plusieurs, la pression sur la tête fémorale ne détermine pas la moindre douleur et pourtant, dans tous les cas, il existe une hyperesthésie vibratoire des plus nettes au niveau de l'épine iliaque antéro-supérieure, du grand trochanter et même du corps fémoral. L'hyperesthésie est si marquée dans quelques cas qu'elle devient une véritable douleur. L'enfant éprouve une sensation de brûlure pénible sous l'influence des vibrations. Souvent les condyles fémoraux sont aussi plus sensibles du côté malade, tandis que jamais les plateaux tibiaux ne présentent cette différence. Donc l'exploration révèle en tous les cas l'inflammation osseuse.

Pour les tumeurs blanches du genou nous avons eu des résultats très analogues. Dans tous les cas, hyperesthésie des condyles fémoraux et des plateaux tibiaux, hyperesthésie qui s'étend à une certaine distance sur le fémur et le tibia pour disparaître ensuite. Une de ces observations est particulièrement intéressante. Il s'agit d'une fillette de 13 ans, entrée à l'hôpital pour une légère douleur du genou. Elle est examinée par l'un de nous qui trouve une hyperesthésie vibratoire considérable sur les surfaces articulaires. L'enfant est renvoyée parce qu'après examen clinique, il n'est rien trouvé de suspect à son genou. Un mois plus tard elle rentre à l'hôpital avec une hydarthrose considérable. L'hyperesthésie vibratoire a été chez cette enfant le premier symptôme d'une tumeur blanche.

Dans tous les cas d'ostéite, il existe de l'hyperesthésie, et nous avons pu, à deux reprises, affirmer, de par son absence, l'intégrité de l'os dans des tumeurs para-osseuses, alors que la clinique ne per-

mettait pas de décider cette question. L'intervention chirurgicale a justifié notre assertion.

Nous examinons aussi les maux de Pott et nous croyons avoir remarqué qu'il y a hyperesthésie vertébrale tout à fait au début, mais que bientôt apparaît une anesthésie vibratoire complète traduisant la destruction du périoste par le processus caséeux.

Les névralgies du trijumeau nous ont fourni des observations très curieuses. On sait qu'une des causes très fréquentes de cette affection réside dans l'irritation des filets dentaires. Dans ces cas, on peut dire qu'il y a inflammation osseuse, relevant de l'inflammation dentaire, tandis que, dans les autres cas, il n'existe aucune espèce de processus inflammatoire osseux. Or, dans les névralgies faciales d'origine dentaire, nous avons toujours trouvé une hyperesthésie osseuse marquée. Le pied du diapason vibrant, mis en contact avec l'angle du maxillaire inférieur, avec l'os malaire du côté atteint, détermine une sensation pénible au contact des dents et produit une vraie douleur, tandis que du côté sain rien de tel ne s'observe. A l'opposé de ces cas, nous avons observé des névralgies faciales qui n'ont certainement pas une origine dentaire et dans lesquelles les os du côté atteint non seulement ne sont pas hyperesthésiques, mais encore se trouvent anesthésiques. Ceci cadre bien avec le fait si souvent rapporté que, dans les névralgies faciales, l'hyperesthésie subjective de la peau s'allie à une anesthésie objective.

La recherche de la sensibilité osseuse au diapason nous paraît supérieure aux autres procédés cliniques, parce que c'est une méthode, en quelque sorte, spécifique. Le palper a peine à différencier, dans les cas délicats, ce qui revient à l'os et ce qui revient aux tissus voisins. Sans doute la vibration est conduite et perçue à la fois par les tissus mous et par le squelette, mais comme la conductibilité vibratoire d'un corps est directement proportionnelle à sa densité, l'os réagit au diapason d'une façon bien supérieure et, en quelque sorte, élective. C'est pourquoi l'exploration de la sensibilité osseuse par la méthode du diapason peut donner des indications utiles. Elle renseigne sur les lésions actuelles; surtout elle fait prévoir celles qui vont exister en révélant les signes d'inflammation périostée à leur début. C'est donc surtout dans les ostéo-arthropathies d'allure torpide où il importe tant de voir vite pour agir bien, que l'exploration osseuse au diapason pourra être de quelque utilité.

Lichen développé sur les zones d'irradiations douloureuses de l'angine de poitrine (n° 16).

(*En collaboration avec M. le docteur* Gasne.)

Les crises angineuses, comme la véritable angine de poitrine, s'accompagnent d'irradiations douloureuses dans le bras et l'épaule gauche. C'est un phénomène réflexe qui, habituellement, reste sub-

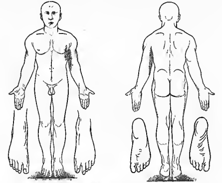


Fig. 4. — Topographie du lichen développé sur les zones d'irradiations douloureuses de l'angine de poitrine.

jectif. Chez un malade que nous avons étudié, il a pris une forme objective : il s'est traduit par une éruption de lichen plan sur le territoire de l'accessoire du brachial cutané interne, siège des douleurs propagées.

La localisation des phénomènes réflexes dans les crises angineuses s'explique assez aisément. Head a pensé et Merklen a admis que les crises angineuses de l'insuffisance aortique sont dues à l'irritation des extrémités nerveuses sensitives du myocarde, irritation provoquée par l'hypertension intraventriculaire. Cette irritation transmise au plexus cardiaque se propage vers la moelle suivant les voies anatomiques les plus directes. Or, si l'on admet les schémas de Gibson la

plus grande partie des fibres du plexus cardiaque est fournie par le nerf cardiaque inférieur gauche, c'est-à-dire par le ganglion cervical inférieur gauche du sympathique, et ce ganglion est relié par les rami communicantes à trois segments médullaires C VIII, D I et D II. C'est précisément ce dernier segment qui fournit les racines d'où proviennent les fibres de l'accessoire du brachial cutané interne. Depuis les recherches physiologiques de Masius et Vanlaire et les travaux de Head sur les troubles de la sensibilité cutanée dans les affections viscérales, on admet qu'à chaque segment médullaire correspond un nerf segmentaire. Ce nerf segmentaire se divise en quatre branches dont une viscérale et trois somatiques, les branches externe, postérieure et le nerf sinu-vertébral. Il est facile de comprendre qu'une irritation portée sur la branche viscérale du nerf segmentaire se réfléchit sur sa partie somatique. C'est ce que l'on observe dans la crise angineuse. Les nerfs segmentaires C VIII, D I, D II, excités au niveau du cœur, transmettent l'ébranlement nerveux à leur territoire cutané brachial et thoracique sous forme de douleurs et de troubles vaso-moteurs. Mais ce qui est plus rare, c'est de voir ces phénomènes réflexes se traduire par des troubles trophiques permanents. Nous n'en avons trouvé aucun exemple dans la littérature médicale.

La confluence de ces éléments sur la face interne du bras gauche, leur siège sur une zone objectivement et subjectivement hyperesthésique, correspondant à l'accessoire du brachial cutané interne et des branches intercostales anastomosées, permettent d'envisager l'éruption comme une manifestation réflexe indiscutable des douleurs angineuses.

Lésions radiculaires du plexus lombo-sacré d'origine traumatique (n° 44).

(En collaboration avec M. le docteur Clarac.)

On sait quelle importance a prise dans ces dernières années, principalement sous l'influence de M. le professeur Dejerine, l'étude des lésions radiculaires.

Le cas que nous avons observé avec M. Clarac, nous a paru particulièrement intéressant parce qu'il s'agit d'une lésion radiculaire du plexus lombo-sacré portant principalement sur L V et S I. Le rôle du traumatisme paraît indiscutable, car le malade n'avait jamais souffert de sa jambe auparavant et les symptômes sont apparus immédiatement

après la chute. Mais le traumatisme ayant porté sur la hanche et la fesse gauches, la lésion des racines n'a pu se produire que par un mécanisme indirect qu'il est difficile de préciser. Comme nous n'avons trouvé aucun signe de fracture de la colonne vertébrale ni du bassin, l'étirement et peut-être la déchirure des racines, soit lors de sa chute,

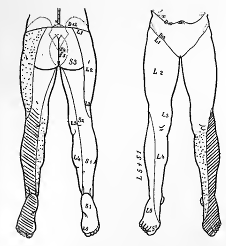


Fig. 5. — Lésion radiculaire du plexus lombo-sacré d'origine traumatique. Schéma des zones d'anesthésie.

soit au cours des efforts que fit le malade pour se relever, nous semble la seule hypothèse plausible.

Toutefois nous avons trouvé, parmi les antécédents du malade, une crise de rhumatisme d'une part, des excès éthyliques d'autre part. Ces deux causes, qui ont une place importante dans l'étiologie des radiculites, nous semblent devoir être retenues : peut-être ont-elles créé une prédisposition spéciale.

Enfin la syphilis, dont l'action semble prédominante dans la majorité des cas de radiculites et tout particulièrement de radiculites lombo-sacrées qui ont été rapportés, nous paraît devoir, pour notre

malade, être définitivement écartée. Il nie avoir eu aucun accident syphilitique, et nous n'avons observé aucun symptôme suspect. Malheureusement la ponction lombaire, tentée à plusieurs reprises, n'a pu être réussie.

Plusieurs cas de lésion radiculaire du plexus lombo-sacré ont été déjà publiés. Mais, dans aucun de ces cas, nous n'avons retrouvé, comme cause déterminante, l'étirement ou l'arrachement des racines, mécanisme si fréquent des lésions radiculaires du plexus brachial.

C'est un des points par lesquels cette observation nous a paru intéressante à rapporter.

Zona cervical strictement radiculaire. Thermo-anesthésie dans le zona (nº 41).

La théorie radiculaire du zona, émise dès 1863 par Bœrensprung, démontrée ensuite par les autopsies de Charcot et Cotard, de Chandelux, n'a été définitivement acceptée qu'à la suite des importants travaux de Head et Campbell. Elle a trouvé sa conformation dans l'étude de la lymphocytose rachidienne qui a permis à de nombreux auteurs, et principalement à MM. Chauffard et Frouin, Widal, Achard et Grenet, d'affirmer toutefois l'irritation radiculo-méningée.

Les cas cliniques de zonas strictement radiculaires ne sont pas extrêmement fréquents, et c'est une des raisons pour lesquelles nous avons cru devoir étudier plus spécialement cette malade.

Ce zona est surtout intéressant par sa topographie qui reproduit exactement, presque mathématiquement, la distribution des 3e et 4e racines cervicales postérieures. En comparant les schémas de la topographie radiculaire qui ont été établis par Kocher, et la distribution des lésions dans notre observation, on trouve une superposition tellement exacte qu'il semblerait que les profils aient été calqués l'un sur l'autre. C'est ainsi, par exemple, que dans le schéma de Kocher existe, à la partie supérieure du territoire de la 3e cervicale, un petit promontoire avançant vers la joue et un autre s'élevant derrière l'oreille qu'il contourne. L'un et l'autre se sont retrouvés chez notre malade. D'ailleurs, les photographies ci-jointes et la reproduction des schémas de Kocher permettront, mieux que toute description, la comparaison des deux topographies.

Le second point intéressant présenté par ce zona consiste dans les troubles sensitifs qu'il a laissés à sa suite. Nous n'insisterons pas sur



Fig. 6.

les douleurs spontanées qui sont exceptionnellement violentes, ni sur l'anesthésie objective que l'on peut aisément constater en explorant la sensibilité algique, au moyen de piqûres d'épingle.

Ce qui a retenu notre attention, c'est l'existence d'une thermo-anesthésie extrêmement nette et persistante, fait que nous n'avons encore vu signaler dans aucune observation. Cette thermo-anesthésie, qu'il est facile de constater, présente à nos yeux une valeur significative.

On sait que, dans les recherches de Head et Campbell, et dans certaines observations nécropsiques, parues à leur suite, les lésions constatées paraissent résider principalement au niveau des ganglions

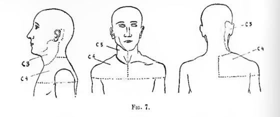


Fig. 7.

rachidiens et s'accompagner accessoirement de dégénération des *rameaux périphériques* et des *rameaux centripètes* (*racine postérieure dans son trajet extra* et *intra-médullaire*). On peut se demander si dans des cas exceptionnellement intenses comme le fait présent, la lésion inflammatoire ne peut se propager à l'axe gris de la moelle — suivant le même processus que celui de la névrite ascendante — et si la thermo-anesthésie, lésion qui semble liée à la dégénérescence de certaines régions de cet axe gris, ne peut ainsi être comprise dans notre cas.

Si l'on veut bien admettre cette hypothèse, ce fait serait particulièrement intéressant, car si nous connaissons bien la *névrite ascendante* à la suite des lésions des nerfs périphériques, nous avons peu de cas nets de *radiculites ascendantes*, à moins, toutefois, qu'on ne veuille interpréter ainsi les amyotrophies tabétiques.

Ajoutons qu'après nous M. Félix Ramond[1] a rapporté les résultats de ses observations qui confirment l'existence de la thermo-anesthésie, séquelle du zona.

1. *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, 9 décembre 1910, p. 649.

Épilepsie consécutive à une méningite cérébro-spinale de nature indéterminée (n° 45).

(*En collaboration avec M. le docteur* Sainton.)

Les séquelles nerveuses, motrices ou psychiques consécutives aux méningites cérébro-spinales primitives et secondaires sont encore mal connues et l'avenir lointain des méningitiques est bien difficile à préciser. Aucune des observations de syndrome nerveux tardif post-méningé n'est à l'abri de la critique. La possibilité d'un mal comitial, d'anomalies psychiques, de troubles moteurs survenant longtemps après l'évolution d'une méningite cérébro-spinale n'était pas niée, mais il n'en existait pas, jusqu'à nous, d'observations indiscutables. Le fait s'explique parce que les complications tardives ne sont pas habituellement observées par le médecin qui a traité l'affection initiale et qu'ainsi le lien n'est pas toujours bien établi entre la cause et l'effet. Il est donc nécessaire, dans l'état actuel de cette question, de recueillir des faits. Aussi attirons-nous l'attention sur le cas suivant, d'autant qu'il pose un problème intéressant, celui des rapports entre l'épilepsie essentielle et les accidents méningés antérieurs.

Une jeune fille de 19 ans nous est amenée pour des crises épileptiformes survenues à la suite d'une récente maladie. Ces crises sont absolument, typiques, se répètent souvent, s'accompagnent de lymphocytose légère et d'hypertension du liquide céphalo-rachidien. Après la crise, celui-ci revient à la normale. L'histoire des antécédents permet de conclure que ces accidents épileptiques dérivent d'une méningite cérébro-spinale que la malade a eue l'année précédente.

Cette observation soulève deux questions : celle des *rapports de l'épilepsie et des méningites*, celle des *rapports des crises épileptiques et des réactions leucocytaires du liquide céphalo-rachidien*.

1° L'épilepsie consécutive à la méningite cérébro-spinale épidémique est presque inconnue. Par contre, plusieurs auteurs se sont occupés des accidents épileptiques qui suivent les complications méningées de la fièvre typhoïde. D'autre part, beaucoup de neurologistes tendent à penser que le mal comitial pourrait bien être souvent le résultat d'une méningite chez les hérédo-syphilitiques ou plutôt l'effet d'une gêne irritative laissée par une lésion méningitique

ancienne. *Cette observation offre le gros intérêt de saisir sur le vif pour ainsi dire le passage de la méningite à la crise d'épilepsie*

2° Le second point intéressant réside dans *la constatation de poussées lymphocytaires et même légèrement polynucléaires à la période des crises, et dans la disparition de ces traces d'inflammation méningée pendant l'intervalle des crises.*

Ce fait nous semble devoir être rapproché des résultats de recherches faites dans certains cas d'épilepsie essentielle. Dans plusieurs observations, on a constaté une notable polynucléose au moment des crises, les jours suivants une légère lymphocytose, puis, dans l'intervalle des crises, une absence de réaction et on a émis à ce propos l'hypothèse d'une congestion locale passagère et périodique des centres nerveux et de leurs enveloppes.

Ces faits demandent à être groupés; ils doivent être comparés aux résultats qu'a donnés la ponction lombaire dans l'épilepsie urémique, dans l'éclampsie puerpérale. Les diverses constatations faites, tant dans les épilepsies symptomatiques que dans certaines épilepsies essentielles, montrent en somme que, lorsqu'on observe une réaction méningée post-critique, il y a lieu de rechercher dans les antécédents du sujet une maladie susceptible de donner lieu à des réactions méningées. D'ailleurs, il semble bien que de nos jours le domaine de l'épilepsie essentielle doive être singulièrement réduit. Les crises épileptiques comme celles que nous avons observées après une méningite cérébro-spinale, comme celles que d'autres ont étudiées parmi les séquelles de la dothiénentérie, ont le tableau symptomatique de l'épilepsie essentielle. Les infections et les intoxications jouent un rôle prépondérant dans la genèse de ce syndrome; on trouve souvent dans les antécédents des épileptiques des fièvres éruptives, des affections broncho-pulmonaires qui, comme on le sait, s'accompagnent fréquemment de réactions méningées. Il est facile à concevoir que la méningite cérébro-spinale puisse être rangée parmi les causes épileptogènes.

Sur l'existence d'un centre conjugué des mouvements de la tête et des yeux (n° 45).

Les cas anatomo-cliniques très nets de lésions portant sur le centre conjugué de la tête et des yeux sont encore assez peu fréquents. Aussi le cas présent nous a-t-il paru comporter un grand intérêt.

Il s'agit d'une femme de 22 ans, amenée à l'hôpital pour des crises convulsives survenues depuis quatre jours. On ne retrouvait aucun fait intéressant dans ses antécédents, si ce n'est un accouchement normal deux mois auparavant. L'enfant qu'elle allaitait était vivant et bien portant.

La malade présentait, le jour où nous l'avons observée, *des crises d'épilepsie jaksonnienne portant exclusivement sur les muscles du cou*



Fig. 8.

et des yeux. Toutes les cinq minutes environ la tête se déviait vers la gauche par petites saccades et les yeux suivaient la même déviation en présentant en même temps un nystagmus transversal à larges oscillations. Les muscles de la face ne paraissaient pas intéressés. La langue n'était pas mordue. Le membre supérieur n'était pas non plus atteint, car cette femme tenait son nourrisson sur ses bras et ne le lâchait pas pendant la crise. Elle n'avait ni perte de connaissance, ni obnubilation, ni miction involontaire. Enfin, les réflexes oculaires paraissaient normaux.

Cette femme ne paraissant pas en danger, on ne poussa pas plus loin le premier examen. Malheureusement, le jour même, elle mourut

après avoir présenté une centaine de crises analogues à celles que j'avais observées et, vers la fin, de très violentes convulsions généralisées.

Les lésions cérébrales observées à l'autopsie sont très caractéristiques, ainsi qu'on peut l'observer sur les photographies ci-jointes. Il existe une lésion hémorragique située sur l'hémisphère droit, lésion de la frontale ascendante, partie moyenne, le long de la lèvre rolandique en face du pied de la deuxième circonvolution frontale (*voir en* +) au niveau du coude du sillon de Rolando. En profondeur elle

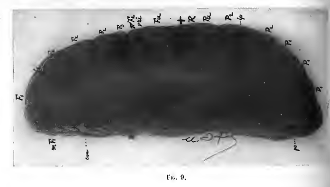


Fig. 9.

ne dépasse pas la substance blanche propre de la circonvolution frontale ascendante. Elle affleure et détruit la corticalité dans la moitié antérieure de la lèvre frontale de la scissure de Rolando et sur la face externe de la frontale ascendante à ce même niveau. La lèvre précentrale de la frontale ascendante est indemne. Ajoutons enfin que le foyer était adhérent à la méninge du sillon de Rolando.

Il semble que soit réalisé dans ce cas une lésion typique et isolée du centre des mouvements conjugués de la tête et des yeux.

Hémorragies méningées à forme jacksonnienne Craniectomie. Guérison (nº 47).

(*En collaboration avec M. le docteur* Rolland.)

L'étude de ce cas présente un grand intérêt, car il confirme l'existence clinique d'une *forme jacksonnienne des hémorragies méningées*, et il montre la *possibilité et l'efficacité d'une intervention chirurgicale en pareil cas.*

Le malade, amené à l'hôpital en état d'hébétude et vacillant sur les jambes, présente à l'examen un syndrome méningé (raideur des membres inférieurs, signe de Kernig, vomissements, perte des urines avec parésie faciale gauche du type central). La ponction lombaire ramène *un liquide hémorragique fortement coloré* et montre une tension élevée.

Les jours suivants, la parésie faciale gauche se complique d'une parésie homonyme des membres et en même temps apparaissent *des crises très nettes d'épilepsie jacksonnienne* localisées du même côté.

La trépanation est aussitôt pratiquée sur nos indications et montre l'existence d'un hématome sous-dural comprimant le cerveau en avant du pied de la scissure de Rolando. Les suites opératoires sont excellentes : les crises jacksonniennes ainsi que la parésie persistent quelques jours puis disparaissent graduellement. Il subsiste seulement une légère parésie faciale.

Dans ce cas, l'histoire de l'accident et les antécédents permettent de croire qu'il s'agit d'une hémorragie sous-arachnoïdienne spontanée sans lésion préalable de la boîte cranienne ou du cerveau. Peut-être l'alcoolisme, peut-être aussi la syphilis peuvent-ils être incriminés.

Notre observation tire son principal intérêt des signes de localisation qui nous ont déterminés à recourir à l'intervention chirurgicale. Les symptômes diffus sont, en effet, de beaucoup les plus fréquents dans les hémorragies méningées sous-arachnoïdiennes. On ne retrouve dans les diverses observations publiées que de très rares exemples de signes indiquant une lésion en foyer. L'épilepsie jacksonnienne en particulier constitue une rareté. Seuls, MM. Courmont et Cade, Babinsky et Jumentié, en ont publié des observations. Personne avant nous n'avait tenté en pareil cas l'intervention chirurgicale. Il est permis de penser que l'extirpation du caillot, si facile à localiser grâce aux symptômes présentés par notre malade, pouvait seule

rendre possible une rétrocession plus rapide et complète des phénomènes morbides. Notons aussi que l'extirpation de ce caillot compresseur n'a pas amené d'hémorragie secondaire. *On aurait pu craindre, en effet, que la mobilisation de l'hématome ne vînt interrompre l'hémostase et ne favorisât un nouveau suintement sanglant.* L'évolution rapide vers la guérison, comme aussi une nouvelle ponction lombaire qui montra ultérieurement un liquide absolument clair, sans albumine et avec une légère réaction lymphocytaire, sont venues prouver que, dans les cas de ce genre, lorsqu'on intervient pour extirper le caillot constitué, l'hémostase est déjà définitive et solidement établie.

TROISIÈME PARTIE

MALADIES DES REINS

Les travaux que je vais résumer maintenant et qui concernent la pathologie des reins ont eu pour point de départ les recherches que j'ai entreprises sur l'action des albumines hétérogènes sur l'organisme.

La médecine expérimentale a de longue date établi que, par l'injection d'albumines hétérogènes dans le sang circulant, il est facile de produire chez les animaux de l'albuminurie. Nombreux sont les auteurs qui se sont intéressés à ces effets organiques des albumines et nombreuses les expériences qu'ils ont pratiquées. Mais la plupart se sont bornés à introduire les substances étudiées par voie veineuse et très peu se sont préoccupés de savoir si la voie sous-cutanée ou péritonéale donnerait des résultats différents. Encore bien moins s'est-on demandé ce qu'il adviendrait par l'introduction directe des albuminoïdes dans le rectum et l'intestin.

Même en ce qui concerne les injections intra-veineuses, il ne semble pas que les faits aient toujours été suffisamment analysés, et rares sont les chercheurs qui, ayant observé cette albuminurie provoquée, tentèrent d'en déterminer et la quantité, et la qualité et le mécanisme. C'est que presque tous ces travaux ont été motivés moins par l'intérêt des faits en eux-mêmes que par le désir de trouver des arguments pour ou contre la doctrine hématogène de l'albuminurie. Et pourtant la question des effets organiques de l'albumine offre par elle-même assez d'importance.

Telles sont les considérations qui nous ont amené à entreprendre ces travaux sur les effets organiques de l'injection et de l'ingestion de certaines substances albuminoïdes.

Dans une première série de travaux, purement expérimentaux, nous avons étudié les points suivants :

1. Les différentes modalités de l'albuminurie que déterminent, soit chez l'homme, soit chez l'animal, l'injection et l'ingestion de substances albumineuses.

2. Les modifications que produisent sur la crase sanguine ces mêmes substances albuminoïdes.

3. La nature de l'albumine éliminée après les injections expérimentales d'albumine.

4. Le rapport quantitatif entre l'albumine injectée et l'albumine éliminée.

5. Pour quelle partie des tubes urinifères l'élimination des albumines hétérogènes se fait-elle et le rein souffre-t-il de cette élimination?

6. Quelles sont, dans l'ensemble, la destinée et l'évolution des albumines étrangères introduites artificiellement dans l'organisme?

7. La perméabilité intestinale aux matières albuminoïdes non élaborées.

Les constatations que nous avons faites au cours de ces recherches nous ont amené à étudier dans une deuxième série de travaux toute une série de problèmes de pathologie rénale :

8. Les albuminuries digestives expérimentales.

9. Les albuminuries digestives en clinique.

10. L'épreuve des reins par l'albuminurie provoquée.

11. Quelques points relatifs au régime des albuminuriques.

D'autre part, les constatations intéressantes fournies par l'étude des modifications que produisent sur la crase sanguine les injections albumineuses nous ont amené à approfondir les points suivants :

12. Les variations albumineuses du sérum sanguin au cours des états cardio-rénaux.

13. La dilution et la concentration du sang au cours des états pathologiques.

14. Quelques points relatifs à la pathogénie des œdèmes cardiaques et rénaux.

Enfin, dans ces dernières années, nous nous sommes intéressé plus spécialement à certaines manifestations vitales de l'épithélium rénal pathologique et nous avons étudié :

15. L'imperméabilité rénale aux sensibilisatrices et agglutinines typhiques.

16. La pepsine urinaire.

Cette dernière question nous paraît d'un intérêt capital. Elle est le prélude d'une série d'études que nous nous proposons de faire sur les

ferments urinaires. Il est probable que les variations pathologiques de ces ferments sont nombreuses et qu'elles ont une grande valeur séméiologique, car elles doivent correspondre aux variations possibles et plus difficilement appréciables des différents ferments du sang.

De l'albuminurie consécutive aux différents modes d'introduction des albumines hétérogènes dans l'organisme (nos 19 et 21).

(En collaboration avec M. le professeur agrégé Castaigne.)

C'est aujourd'hui un fait bien établi que les albumines hétérogènes introduites artificiellement dans l'organisme produisent de l'albuminurie. Toutefois, les auteurs s'étant à peu près exclusivement bornés à étudier les injections dans le sang, nous avons dû faire porter nos expériences plutôt sur les injections sous-cutanées et péritonéales et sur les ingestions par les voies digestives.

Quelques travaux ont bien établi l'existence d'albuminuries par ingestion de blanc d'œuf, mais personne jusqu'à nous n'a étudié les injections albumineuses dans le rectum et l'intestin.

Nous exposerons successivement les résultats obtenus par les différents modes d'introduction dans l'organisme :

1° Injections albumineuses par voie sanguine;
2° Injections albumineuses sous-cutanées;
3° Injections albumineuses dans le péritoine;
4° Introduction par les voies digestives supérieure et inférieure.

1. — Voie sanguine. — Tous les auteurs qui ont étudié les effets des injections d'albumines hétérogènes dans le sang ont observé de l'albuminurie quelle que fût la variété d'albumine injectée. Nos expériences nous ont permis de donner les conclusions suivantes :

a) L'injection intra-veineuse d'ovalbumine chez le lapin produit très facilement de l'albuminurie. Le phénomène est transitoire, apparaît en 10 à 30 minutes et disparaît en 24 heures. L'élimination des 3/4 de l'albumine est faite dans les 17 premières heures et tout ce qui doit être éliminé l'est au bout de 30 heures.

b) Il suffit de doses très faibles pour produire cette albuminurie, puisque l'injection de 1 centimètre cube de blanc d'œuf donne toujours un résultat positif chez un lapin de 2 kilos. Or, 1 centimètre

cube de blanc d'œuf pèse 1 gr. 15 et équivaut à peu près à 0 gr. 152 d'ovalbumine pure puisqu'on estime que le blanc d'œuf contient environ 12 pour 100 d'albumine pure.

c) La limite de tolérance chez le lapin paraît être entre 6 et 8 centimètres cubes pour un lapin de 2 kilos environ, soit 3 ou 4 centimètres cubes par kilo.

d) L'albuminurie expérimentale ne s'accompagne, dans ces conditions, ni de glycosurie, ni d'hémoglobinurie, ni d'hématurie ; mais le volume des urines augmente dans des proportions très sensibles. Il y a constamment polyurie.

e) Les injections successives et progressives d'ovalbumine dans le sang du lapin provoquent une baisse progressive du poids de l'animal. Toutefois, en comparant le poids du jour de l'injection à celui du lendemain, on voit, dans un certain nombre de cas, une augmentation et non une diminution, ainsi que nous l'annonçons. Mais, les jours qui suivent, cette hausse passagère disparaît vite. L'animal atteint bientôt un poids sensiblement inférieur à celui qu'il avait le jour de l'injection. Nous attribuons ce phénomène à l'œdème interstitiel qui suit les troubles rénaux provoqués par l'injection. Dans l'ensemble, la perte est considérable. En 15 jours, un lapin peut, avec 3 injections espacées, perdre plus de 1/5 de son poids. Il suffit, d'ailleurs, de le laisser tranquille pendant 10 jours pour que l'animal reprenne son poids primitif.

f) Il ressort de nos recherches que si on introduit l'ovalbumine dans le territoire porte, l'albuminurie apparaît plus tardivement que si elle est directement mise dans la circulation. Ce fait, déjà constaté par Claude Bernard, peut s'expliquer en admettant que le foie retient un certain temps les substances injectées.

g) D'autres substances albuminoïdes ont encore été employées pour ces recherches, mais à titre plus rare. Elles ont produit des résultats analogues à ceux de l'ovalbumine. C'est ainsi que des injections intraveineuses de caséine, de lait, de gélatine, ont été pratiquées par divers auteurs et nous-mêmes et toujours on a observé de l'albuminurie et quelquefois de l'hématurie.

h) Les expérimentateurs ne se sont pas tenus à l'injection d'albumines franchement hétérogènes dans le sang. Ils ont tenté d'injecter d'autres substances protéiques, et, en premier lieu, l'albumine de sérum et celle des épanchements pathologiques. Ils sont arrivés à des résultats extrêmement variés qui tiennent sans doute au déterminisme peu fixe de leur expérimentation. Aussi faut-il distinguer trois ordres de faits bien différents. Dans un premier ordre de faits, on a injecté aux ani-

maux du sérum sanguin provenant d'un autre animal de leur espèce. Dans une seconde catégorie, les animaux ont été injectés avec des sérums provenant de sujets d'espèce différente. Enfin, dans d'autres cas, on s'est servi, non pas d'albumine de sérum, mais de sérosités pathologiques albumineuses, et, ici encore, les résultats ne sont pas très concordants.

Il est incontestable que les albumines de l'organisme vivant déterminent plus difficilement de l'albuminurie que les albumines hétérogènes. Si en injectant à un animal du sérum de son espèce, on produit de l'albuminurie, cela tient certainement à des modifications secondaires des corps injectés, car si l'injection est parfaite comme un cas de transfusion directe, le phénomène disparaît. Si l'on injecte du sérum d'espèce différente, l'albuminurie est manifestement en rapport avec les destructions globulaires produites et non pas causée par le rejet de la substance injectée. Si enfin on s'adresse aux sérosités pathologiques albumineuses, il est difficile et souvent impossible de produire de l'albuminurie. On peut donc dire que l'organisme s'accommode mieux des albumines vivantes que des albumines inertes.

De toutes ces expériences sur l'introduction par voie sanguine des albumines les plus variées, il ressort donc que l'ovalbumine, la caséine, la gélatine déterminent facilement de l'albuminurie. De très faibles doses y suffisent. Au contraire, les albumines plus voisines de celles de l'organisme, l'albumine des sérums, les albumines des sérosités pathologiques, lorsqu'elles sont employées avec le soin d'éviter certaines causes d'erreur, semblent produire difficilement de l'albuminurie. Cette différence tient sans doute à des toxicités variables.

En ce qui concerne l'ovalbumine plus particulièrement, c'est-à-dire celle qui produit le mieux l'albuminurie, il est manifeste qu'elle est assez toxique pour l'animal, puisque, injectée à grosse dose, elle le tue, et, à petites doses, elle le fait dépérir en peu de jours.

2. — Voie sous-cutanée :

Les injections d'albumines hétérogènes par voie sous-cutanée, encore que moins étudiées, ont produit des résultats analogues à ceux des injections intra-veineuses. Ici encore, les auteurs se sont adressés à toutes les variétés d'albumines hétérogénes, albumine du lait, albumine du sérum sanguin, albumine des sérosités pathologiques, mais c'est surtout l'ovalbumine qui offre de l'intérêt, parce que, ayant été de beaucoup la plus employée, elle permet de comparer les résultats obtenus suivant le mode d'introduction dans l'organisme.

Nos propres recherches nous permettent de préciser un peu les faits. Elles ont porté sur l'animal et sur l'homme.

Injections à l'animal. — Elles nous autorisent à émettre les conclusions suivantes :

a) L'injection sous-cutanée de l'albumine d'œuf produit, comme l'injection intra-vasculaire, une albuminurie nette dans tous les cas.

b) A doses égales, l'injection sous-cutanée produit une albuminurie plus tardive, plus faible, mais aussi plus prolongée que l'injection dans les vaisseaux. L'intensité de la réaction est d'ailleurs beaucoup moindre et il y a lieu sans doute de faire intervenir ici l'action résorbante des tissus.

c) A doses égales et en injections sous-cutanées, l'ovalbumine agit proportionnellement plus quand elle est injectée pure que lorsqu'elle est diluée.

d) Les injections sous-cutanées de blanc d'œuf répétées à certains intervalles et à doses croissantes produisent, comme les injections intra-vasculaires, un amaigrissement rapide de l'animal, amaigrissement que l'on peut en partie sans doute attribuer à la polyurie concomitante. Les pertes de poids sont considérables. Il ne faut pas toutefois, dans l'appréciation des poids, se fixer aux évaluations faites le lendemain des injections, car souvent on observe à ces moments une élévation brusque due à l'œdème interstitiel qui accompagne lesdites injections.

La perte de poids progressive s'observe de façon peu intense, quand on injecte l'ovalbumine diluée. Mais c'est surtout dans les injections d'ovalbumine pure qu'elle est remarquable. Rapidement, le lapin se cachectise, à tel point que la mort s'ensuivrait certainement si l'on continuait, et cela en l'absence de troubles intestinaux. Ce fait est intéressant, puisque nous l'avons déjà constaté à la suite des injections intra-veineuses.

e) A la suite des injections sous-cutanées, qu'il s'agisse de blanc d'œuf pur ou de blanc d'œuf dilué, il est fréquent de voir apparaître dans l'urine une réaction intense et durable d'urohématine, réaction concomitante de l'albuminurie.

Injectiona à l'homme. — Ces divers résultats nous ont engagés à pratiquer sur l'homme les injections d'ovalbumine. Nous supposions que, d'après la rapidité et l'intensité de la réaction albumineuse dans l'urine, on pourrait déduire la valeur fonctionnelle des reins. C'est

une méthode qu'avaient déjà proposée les professeurs agrégés Castaigne et Rathery.

La quantité à injecter au malade est de 2 centimètres cubes. A cette dose, l'opération reste tout à fait inoffensive et ne comporte aucune espèce de danger. L'injection même doit être faite au malade avec toutes les précautions d'asepsie usuelle, et en s'assurant que l'albumine injectée est pure de tout germe. Nous conseillons vivement de porter le liquide directement dans le muscle. Par ce moyen, la petite opération se fait sans aucune gêne pour le malade et ne laisse derrière elle aucune nodosité douloureuse. Quelquefois, mais assez rarement, les sujets accusent pendant quelque temps un certain degré de pesanteur rénale. Après 10 ou 12 heures, celle-ci a disparu.

Dans toutes nos expériences, les urines ont été recueillies d'abord de 2 heures en 2 heures, puis de 4 heures en 4 heures. Nous avons recherché l'albumine dans chaque échantillon par l'ébullition de l'urine préalablement acidifiée avec de l'acide acétique et additionnée d'une solution de sel marin. C'est la réaction la plus sûre et elle est en outre d'une grande sensibilité. Nous n'avons d'ailleurs pas négligé l'examen par l'acide azotique, mais dans le seul but de rechercher la réaction rouge de l'urohématine.

Les conclusions que nous pouvons tirer de ces expériences sont les suivantes :

a) L'injection expérimentale de 2 centimètres cubes de blanc d'œuf faite chez l'homme paraît absolument inoffensive. Elle ne détermine ni fièvre, ni douleur, ni induration, quand elle est pratiquée avec les précautions suffisantes.

b) L'injection expérimentale de cette faible quantité de blanc d'œuf détermine chez certains sujets en apparence indemnes de toute lésion rénale une légère et passagère albuminurie, qui ne peut être décelée que par les examens fractionnés de l'urine, car il est possible que la réaction soit nulle ou beaucoup moins nette si on la cherche sur les urines globales de 24 heures. Cette création apparaît entre 14 et 24 heures après l'injection.

c) L'injection ne produit pas toujours de l'albuminurie. Elle échoue dans certains cas. Il y a là une contradiction avec le fait observé chez le lapin où l'albuminurie est constante par injection sous-cutanée, mais c'est une contradiction apparente qui tient surtout à la différence proportionnelle des doses injectées, si l'on a égard à la différence de poids entre l'homme et le lapin. Si l'on étudie les malades chez lesquels l'injection de ces petites doses détermine de l'albuminurie, on voit que ce sont ou des dégénérés ou des malades qui ont été atteints

antérieurement de maladies infectieuses pouvant retentir sur leurs reins. Le passage d'albumine déceleraít, dans certains cas, la débilité rénale, suivant l'expression proposée par le professeur agrégé Castaigne, et, dans d'autres cas, une lésion latente du rein.

d) *Chez les malades ayant une grosse albuminurie, l'injection de blanc d'œuf modifie peu le taux de l'albumine excrétée.*

3. — Voie péritonéale. — Peu d'auteurs ont utilisé cette voie d'introduction. Nos recherches ont porté sur des lapins auxquels nous injections de l'ovalbumine. Elles nous ont montré que :

a) L'ovalbumine en injections intra-péritonéales assez abondantes produit l'albuminurie chez le lapin.

b) A comparer les injections sanguines, sous-cutanée et péritonéale, on voit que celle-ci est la moins favorable à la production de l'albuminurie.

c) Pratiquées de façon progressive, même avec des intervalles assez longs, les injections d'ovalbumine dans le péritoine déterminent, comme les injections semblables sous-cutanées ou intra-vasculaires, une perte de poids progressive de l'animal, perte de poids telle que mort s'ensuit.

De même que dans les expériences analogues faites par d'autres voies, on observe ici le lendemain ou le surlendemain de l'injection nocive une augmentation passagère du poids. Le phénomène doit être considéré comme provenant de l'œdème péritonéal immédiatement consécutif à l'injection.

d) L'albuminurie produite par injection intra-péritonéale d'ovalbumine s'accompagne ou plutôt est souvent suivie d'une réaction intense d'urohématine, celle-ci apparaissant et se développant à mesure que celle-là s'efface et disparaît.

4. — Voie gastrique. — L'ingestion expérimentale des albuminoïdes par le tube digestif et l'étude de leurs effets consécutifs sur le rein n'ont provoqué qu'un petit nombre de recherches. Encore s'est-on borné à l'étude des ingestions albumineuses par l'estomac, et la question n'a pas été posée de savoir si les résultats qu'on peut obtenir par l'introduction rectale ou intestinale sont comparables à ceux que donne l'ingestion gastrique. En tout cas, et d'une façon générale, il y a déjà longtemps que des faits cliniques d'abord, des faits expérimentaux ensuite, ont établi que l'ingestion stomacale de matières albuminoïdes en excès, et en particulier d'œufs crus, détermine, dans certains cas, de l'albuminurie.

Nos expériences ont porté à la fois sur l'animal et sur l'homme. Elles ont partiellement confirmé les faits connus. En outre, les résultats obtenus par les injections recto-intestinales ont mis en lumière quelques faits nouveaux :

a) Chez l'animal et chez l'homme, l'ingestion d'ovalbumine en quantité immodérée peut déterminer de l'albuminurie.

b) Chez l'animal, en particulier chez le lapin, cette albuminurie exige, pour se produire, des doses beaucoup plus fortes que dans les injections par voie sous-cutanée, sanguine ou péritonéale.

c) Chez l'homme, même avec de fortes doses, on ne produit pas toujours de l'albuminurie. Il y a, à cet égard, des susceptibilités individuelles qu'il importe d'interpréter. Nous n'avons obtenu, par cette voie, de l'albuminurie que dans trois cas : chez un tuberculeux au premier degré, chez un homme convalescent de broncho-pneumo ie et chez une femme ayant eu une pneumonie. Encore a-t-il fallu, chez l'homme, employer des doses considérables (dix blancs d'œuf), et ces doses ne sont pas toujours acceptées par les malades.

5. — Voie recto-intestinale :

On ne trouve pas dans les auteurs d'expériences entreprises par cette voie. Pour combler cette lacune, nous avons donc cru devoir faire un assez grand nombre de recherches avec l'ovalbumine. Elles ont porté sur des lapins, des chiens et des malades. Dans tous les cas qui concernent les animaux, il est une cause d'erreur grossière que nous devons signaler : si l'on se contente de recueillir les urines dans un plateau placé sous la cage, il arrive que l'animal, ayant rejeté une partie de l'albumine injectée dans le rectum, cette albumine se mêle à l'urine et donne une réaction intense qui peut faire croire à tort à de l'albuminurie.

Dans toutes nos expériences, les urines ont donc été retirées par cathétérisme. Chez les lapines, il est facile d'introduire dans la vessie une fine sonde de Nélaton. Par contre, il est beaucoup plus difficile de sonder les lapins. Chez les chiens, nous recueillons l'urine soit par cathétérisme, soit en profitant du moment où l'animal sorti de sa cage cherche à uriner.

Enfin, nous devons faire remarquer que, pour obtenir de bons résultats dans ces expériences, il faut porter l'injection très haut dans l'intestin. Pour cela, on se sert, *chez le lapin*, d'une sonde de Nélaton ou d'une sonde en gomme un peu plus rigide. Il est facile d'enfoncer la sonde de 20 centimères environ. *Chez les chiens*, nous employons une sonde rectale d'homme et nous l'introduisons facilement tout

entière. *Chez l'homme*, enfin, le lavement doit être donné de façon que le malade puisse le garder. On aura donc soin de faire prendre un grand lavement évacuateur la veille du jour où l'injection doit être pratiquée. Le lendemain matin, le lavement d'albumine sera donné avec le bock et la sonde rectale enfoncée aussi haut que possible. Enfin, aux blancs d'œuf, on aura soin d'ajouter X à XV gouttes de laudanum afin d'immobiliser l'intestin. Dans ces conditions, et pour peu que le malade y mette de la bonne volonté, le lavement sera gardé 24 heures, ce qui est amplement suffisant pour assurer l'absorption.

De ces multiples expériences ressortent un certain nombre de faits que nous devons mettre en évidence :

a) Les injections d'ovalbumine faites par voie recto-intestinale peuvent produire de l'albuminurie.

Chez l'animal (lapins et chiens), en y employant des doses suffisantes, on arrive à tout essai à faire apparaître l'albumine dans les urines. La date d'apparition de l'albumine paraît ici plus tardive que dans la voie gastrique. Cette albuminurie dure 24 ou 48 heures, puis disparaît ensuite.

Chez l'homme, ces injections réussissent également dans certains cas. Les cas heureux paraissent s'observer particulièrement chez les sujets convalescents de maladies infectieuses. Dans tous les cas positifs, l'albuminurie met longtemps à apparaître, 24 heures en moyenne.

b) Si l'on compare les injections d'ovalbumine faites par voie recto-intestinale à celles qui sont pratiquées par voie digestive supérieure, on voit que l'albuminurie se produit plus facilement par l'injection rectale. A égale dose chez le lapin, l'injection par voie recto-intestinale produit une réaction plus intense et plus durable que par voie gastrique. Ainsi encore, le chien qu'on n'a pu rendre que légèrement et passagèrement albuminurique par un régime exclusif de blanc d'œuf, le devient beaucoup plus facilement par une seule injection dans le rectum. Enfin, chez les malades, on produit plus facilement et plus souvent de l'albuminurie par cette méthode, et tel sujet qui n'a rien présenté d'anormal après l'ingestion buccale de cinq blancs d'œuf, devient nettement albuminurique par l'injection intestinale de la même quantité d'ovalbumine. Il faut ajouter, en outre, que l'albuminurie qui suit les injections par voie rectale est beaucoup plus tardive que celle qui survient après ingestion gastrique. Elle met quelquefois 24 heures à se produire, tandis que celle-ci n'a besoin que de 5 à 7 heures.

c) Le fait que l'injection recto-intestinale produit plus facilement

l'albuminurie que l'injection gastrique nous paraît devoir être attribué à l'absence d'action des ferments digestifs lors de l'absorption recto-intestinale.

Dans cette hypothèse, nous avons pratiqué des injections rectales d'albumine additionnée d'assez grosses quantités de trypsine, et nous avons vu alors que l'albuminurie ne se produit que peu ou pas, bien que, dans chacune de ces expériences, les animaux aient reçu une forte dose d'ovalbumine.

6. — Conclusions :

En comparant les albuminuries que nous ont produites les différentes injections et ingestions d'albumines hétérogènes dans l'organisme, nous voyons donc que, de tous les modes d'introduction, *c'est l'injection directe dans le sang circulant qui peut le plus facilement produire de l'albuminurie*; en second lieu vient l'injection sous-cutanée, puis l'injection intra-péritonéale, et enfin, en dernier, l'ingestion par voie digestive, l'ingestion gastrique étant, de toutes les autres, celle qui produit le plus difficilement l'albuminurie.

Il y a là un phénomène d'adaptation naturelle de l'organisme. Puisque la voie normale d'introduction des albuminoïdes de l'alimentation est la voie gastrique, il est naturel que cette voie assure l'élaboration la plus parfaite des matières ingérées et préserve le mieux l'organisme de la pénétration d'albumines nocives.

Tous les modes d'introduction de l'ovalbumine dans l'organisme, la voie gastrique y comprise, peuvent, dans certaines conditions de doses et chez certains sujets, produire de l'ovalbuminurie. C'est sur l'étude de ces faits que nous nous sommes basés pour proposer et justifier une nouvelle épreuve de la valeur rénale, *l'épreuve de l'albuminurie provoquée.*

Nous attirons aussi l'attention sur les albuminuries qui suivent l'ingestion gastrique, et plus spécialement l'ingestion recto-intestinale de blanc d'œuf. Il y a là des phénomènes en opposition formelle avec les idées actuellement régnantes sur la perméabilité intestinale, et, de façon plus générale, sur les albuminuries digestives.

Des modifications du milieu organique, et en particulier du sang, à la suite des injections d'albumines hétérogènes (nos 20 et 21).

L'étude des injections progressives et successives d'ovalbumine, qu'elles soient faites par voie sanguine, sous-cutanée ou péritonéale, nous a permis de constater des perturbations graves dans l'équilibre physico-chimique du sang et des humeurs.

Nous avons pensé que la connaissance exacte de ces divers phénomènes nous aiderait à comprendre le cycle organique des albumines hétérogènes et les différents symptômes qu'elles déterminent sur leur passage.

Les modifications du sang ont été étudiées par nous à la suite des différents modes d'introduction organique de l'albumine, injection sanguine, sous-cutanée et péritonéale, ingestion par les voies digestives supérieures ou inférieures. Les examens ont été pratiqués avant l'opération, puis après elle, à des moments variables selon les cas. Pour nous rendre compte de l'équilibre physico-chimique du sang, nous avons utilisé, d'une part, la numération des globules rouges, d'autre part la mesure des albumines du sérum, celle-ci faite tantôt à l'aide du réfractomètre à immersion de Zeiss, tantôt par la méthode des pesées après coagulation.

1) De ces expériences il ressort que **l'injection de petites quantités d'ovalbumine dans le sang** détermine très rapidement une augmentation des globules rouges allant de 500 000 à 2 000 000 par millimètre cube, et en même temps une diminution des substances albuminoïdes du sérum, qui varie de 0 gr. 50 à 1 pour 100. Ces modifications sont réalisées dès une heure après l'injection, alors que déjà l'albumine est apparue dans les urines. Elles ont disparu le lendemain en même temps que l'albuminurie, quand l'injection peu abondante d'ovalbumine n'a causé qu'une albuminurie passagère et durant moins de 24 heures. Par contre, si l'injection a été plus abondante, tout le temps que persiste l'albuminurie les modifications du sang (hyperglobulie, hypoalbuminose) se maintiennent et ne disparaissent qu'avec celle-ci.

2) **Après les injections d'ovalbumine dans le péritoine** nous avons constaté, comme après les injections sous-cutanées, que, lorsque l'in-

troduction d'albumines hétérogènes dans l'organisme doit être suivie d'albuminurie, il se produit en même temps une augmentation considérable du nombre des globules et une diminution des substances albuminoïdes du sérum.

5) **Les injections sous-cutanées** ont fourni les résultats suivants :

a) *Chez le lapin*, les injections sous-cutanées d'ovalbumine déterminent, comme les injections intra-veineuses et intra-péritonéales, une rupture de l'équilibre sanguin. Cette rupture se traduit par une augmentation du nombre des globules rouges, augmentation qui va de 1 à 2 millions, et par une diminution de 1 à 5 pour 100 des substances albumineuses du sérum.

Ces modifications de l'équilibre sanguin surviennent seulement quand l'injection d'ovalbumine détermine de l'albuminurie, mais le plus souvent, quand une injection ne produit de l'albuminurie qu'après 48 heures, on ne constate, au bout de 24 heures, que de légères modifications du sang. Ces modifications sont d'autant plus marquées que l'albuminurie est plus intense et le poids de l'albumine injectée plus considérable. Elles disparaissent en même temps que l'albuminurie. Il semble même quelquefois que, dans les jours qui suivent, les albumines du sérum montent à un chiffre plus haut qu'au début.

Quand les injections ne sont pas assez abondantes pour causer de l'albuminurie, le milieu sanguin ne se modifie pas.

b) *Chez l'homme*, on observe le même phénomène. Il semble même qu'ici le terrain d'expérience soit plus sensible, car en injectant les mêmes doses qu'au lapin, c'est-à-dire en réalité des doses 30 fois plus faibles, on voit certainement les deux phénomènes apparaître.

c) Ces premiers résultats nous avaient paru assez intéressants, mais nous avons la crainte d'avoir fait quelque erreur d'observation, encore que le grand nombre des examens pratiqués et tous concordants nous permît d'admettre avec vraisemblance leur exactitude. Nous avons recherché la cause d'erreur possible, et, pensant que le sang examiné à la périphérie peut ne pas correspondre au sang central, nous avons cessé de prélever le sang dans la veine auriculaire et nous avons été le puiser directement par ponction dans le cœur.

Ces expériences complémentaires nous ont montré que nos premiers résultats étaient parfaitement exacts en ce qui concerne la diminution constante des albumines du sérum dans les heures et les jours qui suivent l'injection d'ovalbumine. En effet, dans tous les cas, nous voyons que non seulement le réfractomètre nous indique ce résultat, mais encore que le confirme la mesure de l'extrait sec du sang. Cette dimi-

nution a pour corollaire l'augmentation de l'eau du sang dans toutes les observations.

Donc le sang s'hydrate. *Or, quelle est la partie de l'extrait sec susceptible de diminuer? Ce ne peuvent être que les globules ou les albumines du sérum. La numération nous permettant d'affirmer que les globules ne sont point en cause, il faut donc que ce soient les albumines, ainsi que nous l'avaient indiqué les examens réfractométriques.*

Sur un second point, les résultats obtenus par l'examen du sang du cœur contredisent absolument ceux que nous a donnés le sang périphérique. Avec celui-ci, nous avions cru voir, dans les heures qui suivent l'injection d'ovalbumine, une augmentation considérable des globules rouges. Au contraire, l'examen du sang central ne nous montre que des différences insignifiantes. Quelle est celle des deux indications qu'il nous faut croire?

Dans l'espoir d'élucider ce dernier point et pour confirmer nos premiers résultats, nous avons entrepris une nouvelle série d'expériences au cours desquelles *nous examinions parallèlement le sang du cœur et le sang de l'oreille*, afin de nous rendre compte de la façon dont ils variaient. Nous avons fait, au cours de ces examens, la mesure des albumines du sérum et de l'extrait sec du sang.

Nous avons ainsi constaté qu'aprés les injections sous-cutanées, les albumines diminuent trés vite aussi bien dans le sang central que dans le sang périphérique, tandis que les globules rouges augmentent dans le sang périphérique et diminuent ou restent stationnaires dans le sang central.

4) **Les ingestions gastriques et intestinales** ont fourni les mêmes résultats en tous points.

5) **Conclusions.** — Ces recherches mettent en lumière un certain nombre de faits :

a) *Les injections d'ovalbumine dans le sang, dans le péritoine, sous la peau, les ingestions dans l'estomac ou l'intestin,* déterminent constamment des modifications de l'équilibre chimique du sang. Pour les injections dans le sang, ces modifications apparaissent en moins d'une heure. Pour les autres injections, elles sont plus tardives. Elles accompagnent ou précèdent légèrement l'albuminurie produite et disparaissent aprés elle. Quelquefois pourtant, surtout lorsqu'il s'agit de modifications brusques (injections dans le sang), les perturbations sanguines durent un peu plus que l'albuminurie. Dans tous les cas, en étudiant le sang quelques jours après que l'albuminurie a cessé, on le trouve revenu à son état d'équilibre.

b) *Les perturbations sanguines* observées portent sur les globules et sur les matières albuminoïdes.

c) *Les perturbations globulaires* consistent en une augmentation considérable du nombre des hématies, augmentation qui survient plus ou moins rapidement, suivant que l'albumine est mise dans le sang sous la peau ou dans l'intestin. Cette polyglobulie ne s'observe que dans le sang périphérique, car si l'on examine le sang central (sang du cœur), elle n'existe plus.

Le phénomène est donc d'ordre périphérique.

Dans un certain nombre de cas où ont été pratiquées des injections successives et progressives d'ovalbumine, il semble qu'indépendamment des perturbations globulaires immédiates, il se fasse une modification tardive que l'on constate dans les moments où l'animal cesse d'avoir de l'albuminurie, A ce moment, le chiffre globulaire paraît très diminué. Il existe de l'anémie.

d) *Les modifications des substances albumineuses du sang ont une importance beaucoup plus considérable.* Elles consistent en une diminution de 1 à 3 pour 100 des albumines du sérum. Cette diminution est indiquée de façon constante par l'examen du sérum sanguin au réfractomètre, soit que l'on s'adresse au sang périphérique, soit que l'on examine le sang central, soit que l'on ait prélevé parallèlement et au même moment le sang périphérique et le sang central.

Les indications du réfractomètre ont été contrôlées par la mesure de l'extrait sec du sang dans un grand nombre d'examens. Dans tous les cas, tandis que le réfractomètre indiquait une diminution des matières albuminoïdes du sérum, le dosage de l'extrait sec indiquait une hydratation du sang, et comme il n'existait par ailleurs pas de diminution des globules, il faut bien reconnaître que ce phénomène est dû à la diminution des substances albuminoïdes du sérum.

e) *Les perturbations observées tiennent certainement à l'introduction d'albumines hétérogènes*, car si l'on pratique des examens répétés sur des lapins à des heures et jours différents, sans avoir fait au préalable une injection de blanc d'œuf, on ne constate aucune modification sérieuse du sang central. Il varie peu. Seul le sang périphérique subit de fortes oscillations, moins en ce qui concerne les albumines que par rapport aux globules. En effet, on observe des variations spontanées des globules atteignant et dépassant 1 million par millimètre cube, et *ceci montre le peu de confiance qu'on peut accorder aux examens du sang périphérique*. Par contre, le sang central est plus fixe et les modifications que l'on y constate gardent toute leur valeur.

f) Les perturbations sanguines causées par les injections d'ovalbumine s'observent également à la suite de l'ingestion gastrique ou intestinale de blanc d'œuf. Elles apparaissent encore au cours des albuminuries par ingestion recto-intestinale de lait.

g) Enfin, ces perturbations s'observent chez l'homme, à la suite des injections intra-musculaires d'ovalbumine.

Quelle est la valeur et la signification de ces faits? — Il faut tout d'abord mettre de côté la polyglobulie périphérique. C'est un phénoméne banal et qui n'est intéressant que parce qu'il serait susceptible d'introduire en erreur. Il est néanmoins intéressant à constater, d'autant qu'il ne s'observe qu'après les injections intra-veineuses souscutanées ou péritonéales. Nous ne l'avons pas retrouvé à la suite de différentes ingestions d'albumine par la bouche ou par le rectum.

Mais le phénomène le plus intéressant à notre point de vue est *la diminution des substances albuminoïdes et l'hydratation du sang*, avec conservation du chiffre des globules.

Pour expliquer ces faits, nous avons supposé que l'albumine étrangére injectée dans l'organisme est très rapidement rejetée hors de la circulation et qu'elle est accompagnée par une partie de l'albumine du sérum. Nous avons cherché à retrouver dans l'organisme cette albumine étrangère.

En examinant à l'aide de sérum antiovalbumine les extraits de muscles de lapins injectés, nous avons acquis la conviction que l'ovalbumine injectée peut y être décelée.

Nous pouvons donc supposer que l'ovalbumine, en attendant son élimination par le rein, est mise en réserve dans certains tissus de l'organisme, et en particulier dans les muscles, et qu'elle est accompagnée, dans cet exode, par une partie de l'albumine du sérum. En même temps, l'albumine éliminée du sang circulant est remplacée par de l'eau à volume égal, puisque les globules rouges n'augmentent pas.

Il y a donc ici un nouvel exemple de cette régulation automatique du sang, sur laquelle MM. Achard et Loeper ont attiré l'attention. Mais il ne semble pas que le phénomène soit, ici comme là, d'ordre osmotique, car si les substances cristalloïdes ont un pouvoir d'osmose, les colloïdes en paraissent dépourvus. Il s'agit plutôt d'un acte de défense organique conditionné par la toxicité du produit injecté, et il est facile de montrer, d'ailleurs, que le phénoméne est d'ordre trés général. Il a été constaté par tous les auteurs qui ont étudié les effets sur l'organisme des injections de matiéres albuminoïdes. Tous

ont retrouvé la polyglobulie périphérique et les œdèmes après ces injections. Seulement, si l'on consulte les expériences des auteurs, on voit qu'ils se sont contentés presque tous d'examiner le sang périphérique. Ils y ont constaté la polyglobulie, mais n'ont pas cherché si le sang central se modifiait de façon analogue.

Il nous semble bien probable que tous les albuminoïdes introduits artificiellement dans l'organisme depuis les peptones, l'ovalbumine, jusqu'aux produits en apparence plus toxiques, se comportent de même façon. Ils causent la même perturbation dans l'équilibre sanguin périphérique.

Nous voulons encore attirer l'attention sur un dernier point. Au cours de nos expériences, nous avons pratiqué, dans un certain nombre de cas, des injections successives et progressives d'albumine au même animal. Toutes les fois, nous avons assisté dans ces cas à une baisse rapide du poids, quelle que fût la voie d'introduction des albumines. Toutes les fois aussi, nous avons remarqué que la courbe des poids présentait, au cours de sa descente progressive, des ascensions brusques et passagères qui duraient deux ou trois jours et suivaient immédiatement les injections. Ces sautes brusques dans la courbe ne sauraient s'expliquer qu'en admettant des œdèmes passagers à la suite des injections, et il faut considérer ces phénomènes comme des œdèmes toxiques. En cela encore, l'ovalbumine se rapproche des autres albuminoïdes toxiques ; elle rappelle en particulier tous ces albuminoïdes que sécrètent les microbes et qui, diffusent dans les tissus, causent des œdèmes locaux, origine des épanchements dans les plèvres, les synoviales ou les méninges. Seulement ces substances, plus toxiques que l'ovalbumine, sont moins facilement rejetées par l'organisme et les phénomènes produits par elles sont plus durables. *Ainsi les réactions organiques paraissent uniformes vis-à-vis de tous les corps albuminoïdes hétérogènes, qu'il s'agisse de toxines bactériennes ou d'ovalbumine, dès l'instant où elles sont étrangères à l'organisme hétérogène, c'est-à-dire non modifiées par la digestion préalable.*

Nature de l'albumine éliminée après les injections expérimentales d'albumine (n° 21).

De tous les problèmes que suscite le mécanisme de ces albuminuries, c'est assurément celui-ci qui a le plus occupé les auteurs. Dès que furent connus les effets des injections d'ovalbumine, on se posa

la question. Trois hypothèses se présentent à l'esprit. Ou le blanc d'œuf est éliminé en nature par les reins, ou il est rejeté en même temps que l'albumine du sérum, ou enfin il détermine sur celle-ci des modifications telles qu'elle traverse les reins. Ce qui rend le problème délicat, c'est la difficulté de différencier l'ovalbumine de l'albumine du sérum dans les urines.

Pour tourner la difficulté, certains auteurs ont employé des albumines plus faciles à caractériser que l'ovalbumine. On a en particulier employé *la caséine* qui précipite à froid par l'acide acétique et non pas par la chaleur, et nous croyons, dans deux de nos expériences, avoir ainsi pu identifier de la caséinurie. On a fait des essais analogues avec d'autres albumines ayant des réactions caractéristiques, gélatine, sérine, globuline.

Tous ces essais, pour intéressants qu'ils fussent, restèrent isolés et ne donnèrent pas de résultats décisifs. Ce qu'il fallait mettre en évidence, c'était le passage de l'ovalbumine dans l'urine et dans le sérum à la suite des injections de blanc d'œuf, car c'est là, pour ainsi dire, l'expérience-type.

Mais ni les caractères physiques, ni les caractères chimiques n'ont permis pendant longtemps d'identifier l'ovalbumine dans les urines de l'albuminurie par blanc d'œuf. Assurément un grand nombre de recherches très ingénieuses avaient été entreprises et, de toutes ces recherches, il se dégageait en somme l'impression que c'est bien l'ovalbumine qu'on retrouve dans les urines, mais les preuves qui en étaient données ne pouvaient entraîner une conviction formelle. Or, dans ces dernières années, la médecine expérimentale a mis à notre disposition un réactif nouveau, infiniment plus sensible que tous les réactifs connus jusqu'à ce jour et infiniment plus précis dans ses déterminations. Nous voulons parler des *sérums précipitants*.

Par ce procédé, divers auteurs ont pu établir tout d'abord que les albumines urinaires sont identiques aux albumines du sérum humain et qu'elles sont, par contre, entièrement différentes des albumines de la substance rénale. Il était donc intéressant d'étudier à ce point de vue, les albuminuries provoquées par le blanc d'œuf. C'est ce que nous avons entrepris pour contrôler et compléter les expériences antécédentes d'Ascoli, de Vigario, d'Inouye. Au préalable, il nous a fallu étudier la méthode optima pour préparer le sérum précipitant. Nous avons obtenu des résultats assez rapides en utilisant la méthode suivante. Nous choisissons un lapin de bon poids, et, pendant trente jours, nous lui injectons, tous les cinq jours, 20 centimètres cubes de blanc d'œuf dans le péritoine. L'animal est ensuite laissé au repos

pendant cinq à dix jours, puis on prélève le sang de façon aseptique. Nous recueillons le sang par ponction directe dans le cœur et nous le répartissons dans des petits tubes stérilisés, où il se coagule. Il faut avoir soin de détacher des parois du verre les bords du caillot une heure après la répartition. Ainsi, le sérum est plus clair et plus abondant. Au bout de 24 heures, on l'aspire dans de petites ampoules stériles. Le sérum peut se conserver ensuite presque indéfiniment. Il peut être d'une extrême sensibilité.

Pour opérer dans de bonnes conditions, il importe de mettre toujours en contact un grand excès de sérum précipitant avec une faible quantité de l'albumine à précipiter. D'autre part, il est utile de pratiquer toujours parallèlement une réaction témoin qui sera le terme de comparaison.

Nous mélangeons 15 gouttes de sérum précipitant absolument clair à 5 gouttes de l'urine à examiner. Le tout est versé dans un petit tube à sang de faible diamètre (1/2 cent.). Dans le tube témoin, nous recueillons 5 gouttes d'urine et 15 gouttes de sérum de lapin normal. Puis les deux tubes sont portés à l'étuve à 37°. Ils y restent une heure; c'est le temps nécessaire et suffisant. A ce moment, la réaction est positive. On voit au fond du tube un petit anneau trouble qui occupe toute la hauteur du liquide dès qu'on l'agite. Si l'on examine du sérum et non de l'urine, il suffira de mettre 3 gouttes en contact avec 15 gouttes du réactif précipitant, et, pour le reste, on procédera de la même façon. Dans tous ces cas, il est nécessaire d'opérer avec des sérums actifs afin d'avoir une réaction rapide, car si l'on doit l'attendre longtemps, il arrive que des précipitations spontanées s'effectuent, précipitations qui n'ont rien à voir avec la réaction spécifique.

Avec ces sérums précipitants, nous avons examiné diverses urines albuminuriques obtenues au cours de nos expériences. Voici les résultats de ces essais :

a) Chez le lapin, tous les modes d'injection ou d'ingestion de blanc d'œuf sont suivis du rejet de l'ovalbumine en nature dans les urines. Ces faits ont d'ailleurs été déjà constatés par Ascoli à la suite d'injections sous-cutanées et intra-vasculaires, par Ascoli et Vigario à la suite d'ingestion alimentaire chez le chien.

Nous avons montré, de plus, que les mêmes phénomènes s'observent *après que l'albumine a été introduite dans l'organisme par la voie rectale*, et le phénomène a une certaine importance. Enfin, ayant caractérisé l'albumine spécifique du blanc d'œuf dans le sang porte et dans la circulation générale du lapin, nous avons ainsi pu établir

le cycle complet de l'ovalbuminurie d'origine digestive. L'ovalbumine injectée dans l'intestin passe en nature dans le sang porte. Elle traverse le foie et ne semble pas modifiée par celui-ci, car on la retrouve encore dans la circulation générale. Enfin, elle filtre pour la seconde fois à travers un épithélium vivant pour passer dans l'urine, où on peut encore nettement la caractériser.

b) Chez l'homme, nous avons fait les mêmes constatations en ce qui concerne l'albuminurie par injection sous-cutanée d'albumine. La chose pouvait être prévue d'après les expériences faites sur l'animal.

Nous nous sommes surtout occupés des albuminuries dues aux *injections rectales*, et nous avons pu montrer que, ici encore, l'ovalbumine se retrouve intacte dans l'urine. Comme, d'autre part, Ascoli et Inouye avaient obtenu les mêmes résultats dans un grand nombre de cas d'albuminurie à la suite d'*ingestion stomacale* d'œufs crus, ce point nous semble acquis de façon définitive.

Enfin, chez les malades atteints d'une affection évidente du rein, les résultats sont analogues. C'est ainsi que, dans un cas de néphrite parenchymateuse, nous avons pu retrouver l'ovalbumine dans l'urine après ingestion de blanc d'œuf par la bouche. Ascoli a également obtenu des résultats positifs dans un cas de néphrite parenchymateuse et dans deux cas de néphrite scléreuse. Il a échoué avec une autre néphrite scléreuse et avec une néphrite post-scarlatineuse.

De tout cela il résulte que, chez l'homme comme chez le lapin, *l'ovalbumine, de quelque façon qu'elle soit introduite dans l'organisme, pourvu qu'elle échappe à l'action des ferments digestifs, est rejetée comme corps étranger*, non seulement dans les cas pathologiques, mais même chez des sujets en apparence sains. L'ovalbumine peut être absorbée dans le sang circulant sans rien perdre de ses propriétés spécifiques. L'organisme, qui est le plus sensible des réactifs, ne s'y trompe pas et la rejette.

Quel est le rapport quantitatif entre l'albumine injectée et la'lbumine éliminée dans les injections albumineuses (nº 21).

Si l'on admet que l'ovalbuminurie s'accompagne presque toujours de sérinurie, on en peut inférer que la somme des albumines éliminées doit être supérieure à celle des albumines injectées. Or, il n'en est rien, car, dans certaines conditions, au moins une partie des

albumines injectées se trouve retenue et la somme des albumines rejetées (ovalbumine et sérine) est encore inférieure à celle des substances injectées.

Les premières recherches dans ce sens ont d'abord été contraires à cette idée, et ont établi que la quantité d'albumine perdue par les reins est de beaucoup supérieure à la quantité d'albumine injectée.

Nos recherches, ainsi que celles de Sollmann et Brown, ont montré au moins en ce qui concerne les injections sous-cutanées de blanc d'œuf que l'ovalbumine injectée est en grande partie retenue par l'organisme. En aucun cas, l'ovalbumine injectée n'est excrétée en totalité ; la quantité retenue dans l'organisme varie de 23 à 100 pour 100. Cette quantité est d'autant plus forte que l'ovalbumine a été injectée plus lentement, que l'excrétion a commencé plus longtemps après l'injection et que la quantité injectée a été plus faible.

Comment concilier cela avec les observations anciennes, dont les conclusions étaient toutes opposées? L'explication nous paraît, en somme, assez simple. On s'est peu préoccupé, au début, des lésions sanguines causées par les injections d'albumine. Les premiers observateurs, en introduisant directement dans le sang des doses massives de sérum sanguin, devaient produire de formidables destructions globulaires. La preuve en est qu'ils ont à maintes reprises signalé des hématuries et de l'hémoglobinurie. L'albuminurie consécutive était donc partiellement due aux lésions globulaires et il est peu étonnant que, dans ces conditions, l'albumine injectée fût moins considérable que l'albumine excrétée.

Même ceux qui ont employé l'ovalbumine dans ces expériences ne se sont pas toujours mis à l'abri de la cause d'erreur que nous venons de signaler. Encore que cette substance soit moins nocive pour les globules rouges que les sérums sanguins étrangers, elle peut néanmoins, quand elle est injectée en grosses doses, et surtout par voie sanguine, provoquer une destruction globulaire plus ou moins marquée, et partant une albuminurie excessive.

C'est dans ce déterminisme expérimental différent que résident à notre sens les causes des divergences dans les résultats. Quand on injecte prudemment de petites doses d'ovalbumine, quand ces doses sont introduites par voie sous-cutanée, on observe qu'une partie de l'albumine introduite est retenue par l'organisme et sans doute utilisée par lui.

Par quelle partie des tubes urinifères se fait l'élimination des albumines introduites dans l'organisme et le rein souffre-t-il de cette élimination? (n° 21.)

(*En collaboration avec MM. les professeurs agrégés* Castaigne *et* Rathery.)

Depuis la classique et fameuse expérience de Nussbaum, beaucoup d'auteurs se sont préoccupés de déterminer le lieu de passage de l'albumine dans le rein.

Nous avons repris l'étude de cette question et nous avons examiné des reins de lapins qui avaient succombé au cours de nos précédentes expériences (injections successives et progressives d'ovalbumine); d'autre part, nous avons préparé spécialement des animaux pour l'étude histologique des lésions consécutives aux injections.

Nos sujets d'expérience peuvent être répartis en trois lots :

Lot n° 1. — *Lapins ayant reçu une seule injection de 2 centimètres cubes d'ovalbumine.* — Nous avons sacrifié ces lapins au moment où leur urine était albumineuse. L'aspect macroscopique des reins ne semblait pas modifié. Les coupes histologiques faites selon la technique de MM. Castaigne et Rathery ont montré des lésions portant d'une façon exclusive sur les épithéliums des *tubuli contorti.* Ces lésions sont très nettement parcellaires. Les altérations correspondent au type anatomo-pathologique que Castaigne et Rathery ont décrit sous le nom de *cytolyse protoplasmique du premier degré*, c'est-à-dire que la cellule conserve son aspect, son volume et sa forme, mais les granulations protoplasmiques diminuent considérablement de nombre, surtout autour du noyau. Dans d'autres cellules, moins nombreuses, les lésions sont plus avancées et atteignent le *deuxième degré de la cytolyse protoplasmique*, c'est-à-dire que les granulations protoplasmiques ont presque entièrement disparu dans toute l'étendue de ces cellules, ce qu'il est facile de reconnaître à leur aspect clair tout à fait spécial.

Ces lésions sont très curables, à condition que les injections ne soient pas répétées. Nous avons pu nous en assurer en laissant vivre un lapin qui avait reçu en injections la même dose d'ovalbumine que les précédents. L'animal ayant été sacrifié un mois plus tard, nous avons vu que l'épithélium des tubuli contorti était normal. Les altéra-

tions superficielles qui avaient existé au moment où le lapin était albuminurique s'étaient donc complètement réparées.

Lot n° 2. — *Lapins ayant reçu une série d'injections d'ovalbumine (2 centimètres cubes tous les jours pendant plusieurs semaines).* — Quand nous avons sacrifié ces animaux, nous avons toujours constaté une modification macroscopique des reins, se traduisant par une augmentation de volume et par une congestion manifeste. L'examen

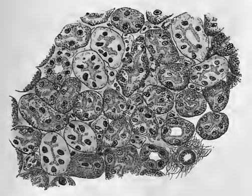


Fig. 10. — Rein de lapin. — Lésions de cytolyse protoplasmique du 2e degré par ilots à la suite de l'injection sous-cutanée de blanc d'œuf.

histologique a, d'autre part, montré que cette congestion porte sur les vaisseaux de la substance corticale, mais pas d'une façon prédominante sur les glomérules, qui paraissaient relativement indemnes. En revanche, les épithéliums des *tubuli contorti* montrent de façon constante des lésions graves, et il ne s'agit plus d'altérations insulaires mais de modifications d'ensemble, bien que certaines zones présentent des lésions plus avancées. En effet, alors que presque partout on trouve des altérations répondant au premier ou au second degré de la cytolyse protoplasmique, dans certaines zones, les lésions sont beaucoup plus avancées, les cellules ayant complètement éclaté, de telle sorte qu'on ne reconnaît ni leur forme ni leur aspect classique.

Il n'existe plus, dans le tube contourné ainsi altéré, qu'une membrane basale très nette, tout le reste n'est que magma soit amorphe et se colorant d'une façon intense, soit réticulaire et limitant de larges mailles vides ou comblées par de rares granulations, des débris de brosse ou de noyau.

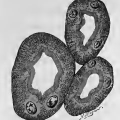


Fig. 11.— Rein de lapin. — Tubes contournés normaux.

Ces altérations du rein ne sont pas, comme les précédentes, superficielles et curables; elles sont au contraire profondes et durables, du moins quand elles ont atteint le troisième degré. C'est ce que nous prouvera la dernière série d'examens histologiques.

Lot n° 3. — *Lapins ayant reçu une série de 20 injections successives d'ovalbumine et qu'on a laissé vivre plusieurs mois après sans leur faire de nouvelle injection.* —



Fig. 12. — Rein de lapin. — Tube contourné. — Cytolyse protoplasmique du 2e degré; disparition presque complète des granulations, mais le squelette des cellules reste intact; les limites cellulaires sont nettes.

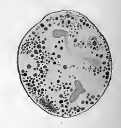


Fig. 13. — Rein de lapin. — Tube contourné. — Cytolyse protoplasmique du 3e degré; disparition du squelette cellulaire; il ne subsiste que des granulations plus ou moins rares et des débris de brosse disposés dans la lumière du tube dont la membrane basale seule persiste. En un point, ébauche d'homogénéisation du protoplasma (lésions mixtes).

Quand nous avons sacrifié ces animaux, nous avons constaté, par l'examen histologique, des lésions parcellaires de néphrite interstitielle avec intégrité du parenchyme rénal.

Il semble que, parmi les lésions constatées dans les examens du lot précédent, celles qui étaient du premier et du second degré aient pu regresser, tandis que celles du 3e degré se sont organisées vers la lésion chronique. Autour des tubes altérés ont afflué les leucocytes, et cela se voit avec une grande netteté dans les coupes des reins d'animaux sacrifiés un mois après leur dernière injection. Par contre, si l'on a laissé vivre les animaux six mois et plus, on voit qu'au niveau des

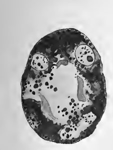


Fig. 14. — Rein de lapin. — Tube contourné. — Homogénéisation simple du protoplasma; les grains, augmentés de volume, tendent à fusionner.

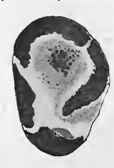


Fig. 15. — Rein de lapin. — Tube contourné. — Fragmentation du protoplasma qui a subi l'homogénéisation. — Début de formation de cylindres au centre du tube.

zones altérées, le tissu scléreux est organisé comme dans toute néphrite interstitielle parcellaire.

Il ressort de ces examens que le passage de l'ovalbumine détermine des lésions électives sur l'épithélium des tubes contournés, et il y a lieu de penser que ce sont ces éléments qui assurent le passage de l'ovalbumine dans l'urine, contrairement à ce qu'a vu Nussbaum chez la grenouille.

En outre les injections répétées d'ovalbumine sont nocives pour le rein et elles déterminent, au bout d'un certain temps, des lésions comparables à celles de tous les poisons organiques.

Destinée et évolution des albumines étrangères introduites artificiellement dans l'organisme (nos 19 et 21).

(En collaboration avec M. le professeur agrégé Castaigne.)

Depuis longtemps, les auteurs se sont demandé pourquoi l'injection d'ovalbumine provoque de l'albuminurie. Gubler s'était fait une théorie simpliste. Pour lui le milieu organique serait saturé de matières albuminoïdes et il suffirait qu'on y ajoutât une minime quantité de ces substances pour que débordât le vase trop plein. Tout s'expliquait donc par l'hyperalbumose. On a complètement abandonné ces idées. D'autres auteurs ont attribué l'albuminurie à l'hypertension mécanique que détermine l'injection. Ils pensèrent avoir vérifié leur hypothèse en montrant que l'introduction d'eau dans les veines produit toujours de l'albuminerie. En réalité, nous savons qu'ils causaient ainsi non de l'hypertension, mais de la globulyse, source de tout le mal.

Semmola, et, après lui, le professeur Jaccoud, ont encore cherché dans les lois physiques la raison de ces phénomènes. A leur avis, tout s'explique par la différence de constitution moléculaire des albumines. L'ovalbumine passe parce que sa constitution spéciale la fait dyalisable, les albumines du sérum ne passent pas parce qu'au contraire, elles ne jouissent pas de la même propriété. Il n'y a pas plus de cas à faire de cette théorie que de celles qui ont attribué au blanc d'œuf un pouvoir spécial de filtration à travers les membranes animales. Il ne semble pas, en effet, que les actes de la vie organique puissent être réduits à des phénomènes purement physiques. S'il en était ainsi, on ne verrait pas l'organisme retenir une partie de l'albumine injectée. Tout ce que nous savons de la physiologie rénale nous montre que le rein est autre chose qu'un filtre inerte. D'ailleurs, ceux qui ont étudié comparativement le pouvoir de filtration des albumines du sérum et des albumines de l'œuf à travers des membranes organiques ont conclu en parfait accord que celles-ci filtrent mieux que l'ovalbumine.

On voit, en somme, que les anciens auteurs n'ont pas résolu le problème des injections albumineuses. Il comportait pour eux trop d'inconnu.

Nous sommes à l'heure actuelle mieux informés et il nous est possible de concevoir pourquoi le rein, d'ordinaire imperméable aux

albumines organiques, laisse immédiatement passer la plupart des albumines étrangères qui sont introduites en dehors des voies digestives. Une albumine quelconque est artificiellement mise dans le sang, dans le tissu cellulaire sous-cutané ou dans le péritoine. Immédiatement l'organisme réagit. Avec plus de sûreté qu'aucun réactif chimique, il discerne les albumines qui lui appartiennent et celles qui lui sont étrangères. Vis-à-vis des premières ou de celles qui leur sont voisines, il se défend peu, et c'est pourquoi la transfusion du sang bien faite n'était suivie d'aucun accident. C'est aussi pourquoi les sérosités albumineuses pathologiques ne produisent d'albuminurie qu'avec beaucoup de difficulté.

Mais il en va tout autrement quand les albumines sont étrangères. Alors entre en jeu un mécanisme complexe qui préside à la défense organique. Toute albumine étrangère est un produit toxique. Elle peut l'être plus ou moins, mais elle l'est en tous cas, et nous avons vu à cet égard que l'organisme ne fait entre les colloïdes que des différences de degré. Dans l'ensemble il se comporte de même façon vis-à-vis d'eux et l'on assiste toujours à la même succession d'actes réactionnels, qu'il s'agisse d'une albumine anodine comme le blanc d'œuf ou d'une albumine très nocive comme certaines toxines microbiennes. C'est d'abord une énorme vasodilatation périphérique, qui a trompé beaucoup d'auteurs en leur faisant croire à une concentration réelle du sang. Nous nous expliquons mal encore le rôle de cette vasodilatation. En même temps, les albumines circulantes diminuent brusquement, et ceci tient sans doute à ce qu'elles passent dans les tissus où elles accompagnent une partie de l'albumine étrangère. Nous avons montré, en effet, que celle-ci se retrouve avec tous ses caractères spécifiques dans les tissus et en particulier dans les muscles. Peut-être est-elle portée là pour y être brûlée comme y est brûlé le glycogène. C'est une hypothèse plausible. *En tout cas, il est sûr que les muscles, il est probable que les autres tissus, prennent en réserve une partie de l'albumine injectée.* Il est également sûr qu'ils contribuent pour leur part à éliminer le corps étranger, qu'ils le brûlent partiellement, et c'est pourquoi *nous ne trouvons pas dans l'urine autant d'albumine que nous en avons injecté.*

On peut se demander quel est l'organe qui opère le transport de l'albumine étrangère du sang dans les tissus, et l'idée se présente à l'esprit que ce doit être le globule blanc. Cette idée est séduisante. Tous les auteurs ont observé après Heidenhain que les injections d'albuminoïdes les plus variés, et en particulier de peptones, produisent une brusque diminution du chiffre des globules blancs.

D'autre part, ils ont constaté une énorme irritation dans les voies lymphatiques, qui deviennent congestives et dont la lymphe s'écoute plus abondante. C'est pourquoi d'ailleurs ils ont donné à ces substances le nom de lymphagogue. On peut donc admettre que cette suractivité des voies lymphatiques est en rapport avec le rôle dévolu aux leucocytes dans la répartition interstitielle de l'albumine étrangère.

Mais il y a plus, et l'albumine introduite dans les tissus y attire passagèrement l'eau. Elle produit un œdème que traduit la courbe des poids. Nous avons constaté le fait à bien des reprises, lors de nos injections successives et progressives d'ovalbumine chez le lapin. On se rappelle que, dans les jours qui suivaient l'injection, l'animal augmentait progressivement de poids. Heidenhain et les autres auteurs out d'ailleurs vu, de leur côté, cette production de l'œdème par les lymphagogues. Bigart l'a encore mieux mise en lumière en montrant que l'injection de 10 centimètres cubes de blanc d'œuf par kilog d'animal suffit, lorsqu'on a lié les uretères, à produire chez le lapin des œdèmes considérables. C'est qu'alors sans doute l'albumine injectée passe entièrement dans les tissus et les viscères, puisqu'aucune partie n'en peut être éliminée par le rein.

Cette mise en réserve dans les tissus a encore un autre rôle. Elle libère le sang circulant d'un produit gênant qui ne saurait y demeurer. Achard et Loeper ont montré avec quelle précision fonctionne ce mécanisme régulateur du sang. Ils se sont surtout occupés des substances cristalloïdes. C'est un fait intéressant de voir les colloïdes obéir aux mêmes lois, encore que leur constitution moléculaire les fasse moins mobiles parce que réfractaires à l'osmose. Toutefois, une faible partie de l'albumine étrangère est restée dans le sang circulant. Au fur et à mesure qu'elle s'éliminera, les tissus livreront peu à peu leur réserve, pas entière cependant, et nous en savons la raison. En tous cas, le produit toxique n'est rendu à la circulation que par petites doses successives, et ceci explique pourquoi l'albuminurie se prolongera plusieurs jours, surtout lorsque l'injection est portée dans les tissus.

Voilà donc l'albumine étrangère dans le sang circulant. Elle continue d'y garder son individualité entière. Qu'on prenne le sang du cœur ou celui de la périphérie, le sang qui a traversé le foie ou celui qui est dans la veine porte, partout on peut, grâce à la réaction biologique, déceler l'albumine hétérogène. Celle-ci n'est pas absorbée par les autres albumines du sérum. Étrangère elle était, étrangère elle restera. Puis elle est enfin portée au contact du rein. C'est à lui qu'est dévolu le dernier acte de cette défense organique, l'élimination défi-

nitive. L'albumine étrangère va être traitée comme est le sucre ou le pigment biliairc en excès. Elle va être rejetée, non d'une façon passive, mais par un acte vital. Le rein s'empare de l'albumine pour l'éliminer; il ne la subit pas, ainsi qu'on l'a cru autrefois.

Nos recherches ont montré que, dans cette élimination, le rôle actif revient à l'épithélium des tubuli. Nous avons pu y suivre pas à pas l'évolution de l'albumine. C'est dans cet épithélium aussi qu'on constate les premiéres lésions que détermine le passage du corps éliminé. Les cellules chargées de digérer et de détruire la substance étrangère succombent à leur tâche et laissent passer dans l'urine, avec l'albumine étrangére, un peu de leur propre substance. De là l'existence de la sérine à côté de l'albumine spécifique. Enfin, la réaction rénale est encore marquée par la polyurie. C'est là une nouvelle ressemblance avec les phénomènes que suscitent l'hyperglycémie, l'azotémie et en général toutes les substances anormales qui peuvent passer dans le sang.

En somme, toutes les albumines hétérogènes qui pénétrent dans l'organisme, sans avoir subi l'action compléte et définitive des ferments digestifs, sont traitées comme des produits toxiques contre lesquels entrent en jeu une série de réactions spéciales. D'ailleurs, ces albumines sont bien toxiques et nocives, puisque l'injection répétée de la plus simple d'entre elles, l'ovalbumine, est susceptible de produire une cachexie progressive allant jusqu'à la mort. Si donc les albumines étrangéres sont injectées dans l'organisme en très faible quantité, la résorption interstiticlle des tissus suffit à détruire toute la masse introduite, et il n'en passe rien dans l'urine. Si, au contraire, elles sont injectées en quantité moyenne ou forte, elles ne sont que partiellement détruites par les tissus et partiellement rejetées par le rein qui reste plus ou moins lésé à la suite de leur passage.

La perméabilité intestinale aux matières albuminoïdes non élaborées (n° 21).

Les matières albuminoïdes, qui jouent dans l'alimentation un rôle si important, ne peuvent être ni absorbées ni assimilées en nature par l'organisme. Il faut qu'elles aient au préalable subi une série de transformations sous l'action des ferments digestifs, transformations dont l'ultime élément est la peptone, produit dyalisable et diffusible. Telle était la doctrine classique, il y a encore peu d'années. Depuis

ce temps, les acquisitions nouvelles de la chimie biologique et de la physiologie expérimentale ont modifié complètement les premières données. Grâce aux nouveaux procédés mis en œuvre par Fischer, Kossel, Kutscher et leurs élèves, on a pu suivre plus loin l'élaboration de la molécule protéique et reconnaître ses dérivés plus simples, l'arginine, la lysine ou acide diaminocaproïque, la tyrosine, la leucine et l'acide amido-valérique, l'alanine, la phénylanine, la glycocolle, la proline ou acide pyrollidine carbonique, des acides bibasiques tels que les acides aspartiques et glutaniques, etc. Tous ces corps résultent de l'élaboration des ferments digestifs. Ils sont directement absorbés par l'épithélium intestinal et synthétisés par lui. Au delà de cet épithélium dans le sang porte, nul d'entre eux ne conserve son autonomie. Il n'y a plus que des albumines organiques. L'assimilation est déjà opérée. Tel est le mode d'absorption des *matières albuminoïdes élaborées par la digestion*.

On est moins fixé sur le sort *des substances protéiques qui ont échappé à l'action des ferments digestifs*. Restées dans l'intestin, elles sont attaquées par des microbes parasites et subissent, non une digestion, mais une fermentation qui donne naissance aux acides gras, aux ptomaïnes, aux composés aromatiques dont naîtront les acides sulfo-conjugués. Puis toutes les substances protéiques, et celles qui ont fermenté et celles qui ont échappé à l'action des germes, sont finalement rejetées de l'organisme avec le bol fécal. Or, nous nous sommes posé la question de savoir si *une partie ne peut passer directement à travers l'épithélium intestinal et pénétrer dans le sang circulant.*

A l'encontre des conceptions physiques anciennes qui refusaient aux albuminoïdes tout pouvoir d'osmose, depuis longtemps déjà quelques auteurs ont établi *in vitro* que l'albumine d'œuf peut filtrer à travers des membranes animales et en particulier à travers l'intestin, car ces auteurs se servaient dans leurs expériences d'intestins de chien ou de mouton.

C'est un premier point acquis; mais ce qu'il faut démontrer, c'est le passage *in vivo* et non pas *in vitro*. Il semble ressortir de toute une série d'expériences antérieures aux nôtres que la muqueuse intestinale laisse passer, dans certaines conditions, une quantité appréciable de substances albuminoïdes. Toutefois, la démonstration était encore imparfaite. Nous voyons bien, dans ces expériences, l'albumine injectée disparaître, mais rien ne prouve qu'il s'agisse d'une absorption directe, et non d'une digestion. Lors même que l'albuminurie suit ces injections, on peut se demander si c'est la même

albumine qui se trouve dans l'urine et qui a été injectée dans l'intestin.

Il fallait donc des faits nouveaux pour que fût établie de façon indiscutable la perméabilité intestinale aux substances albuminoïdes non modifiées. C'est ce que nous avons cherché en appliquant à cette étude la méthode des sérums précipitants. Déjà Ascoli, Vigario, et plus récemment Inouye, avaient employé le même moyen pour analyser les albuminuries consécutives à l'ingestion gastrique de blanc d'œuf, mais leurs expériences restaient encore trop complexes à notre avis. Elles ne tenaient pas compte de l'absorption gastrique. Nous nous sommes placé dans des conditions plus favorables. Tout d'abord, nous avons montré que l'albumine injectée dans le rectum et l'intestin passe plus facilement dans les urines que lorsqu'elle est portée dans l'estomac. De ceci l'on peut déduire que la muqueuse de l'intestin se laisse mieux que celle de l'estomac traverser par les substances albuminoïdes non élaborées. Ce premier point acquis, il restait à prouver que l'albumine éliminée est identique à celle qui a été introduite.

Or, nos recherches établissent de façon nette que, après les injections de blanc d'œuf dans le rectum chez le lapin, le chien et l'homme, on constate une albuminurie spécifique où l'on retrouve de l'ovalbumine. Ceci était encore insuffisant. Nous avons voulu préciser davantage. Il fallait suivre l'albumine entre ses points d'entrée et de sortie, entre l'étape intestinale et l'étape urinaire. Or nous avons vu que si, chez le lapin, on prélève un peu de sang dans la veine porte quelque temps après l'injection intestinale de blanc d'œuf, ce sang donne la réaction spécifique.

Ainsi, l'albumine injectée dans l'intestin se retrouve et se reconnaît dans tout son cycle organique. C'est donc qu'elle passe en nature à travers l'épithélium intestinal.

Une autre preuve en pourrait être donnée. Nous avons établi que la pénétration d'albumines hétérogènes dans la circulation provoque toujours une rupture de l'équilibre chimique du sang, rupture qui se traduit surtout par une sensible diminution des substances albuminoïdes. Or, à la suite de toutes les injections intestinales d'ovalbumine, nous avons toujours constaté cette hypoalbuminose sanguine, signe certain qu'une partie de l'albumine étrangère avait pénétré dans l'organisme.

On pourrait peut-être penser encore que ces faits n'ont pas un caractère général et qu'ils tiennent à la constitution spéciale du blanc d'œuf. Nous les avons observés avec le lait.

On peut donc considérer comme absolument certain que, pour une partie au moins, les substances albuminoïdes peuvent traverser en nature la muqueuse intestinale, bien que ce fait soit encore contraire aux idées classiquement admises. Si, dans la vie physiologique quotidienne, la perméabilité de l'intestin aux albuminoïdes non élaborés reste à l'état latent, c'est que ces substances sont déjà élaborées lorsqu'elles viennent au contact de la muqueuse résorbante.

Faut-il voir dans ce phénomène un fait d'ordre purement physique, une filtration comme l'ont réalisé *in vitro* les premiers auteurs? Faut-il, au contraire, assimiler cette absorption en nature des albuminoïdes aux autres fonctions de la muqueuse intestinale? Nous nous rattacherions volontiers, pour notre part, à cette interprétation. Nous serions disposé à admettre que ce qui règle le passage d'une substance à travers l'épithélium intestinal, c'est non son pouvoir d'osmose, mais l'affinité plus ou moins grande qu'a pour elle le protoplasme de cet épithélium et sa plus ou moins grande capacité à dissoudre les substances en jeu. Cet épithélium, comme celui du rein, s'empare des substances albumineuses, les incorpore dans ses cellules, puis les rend au courant sanguin et lymphatique sous-jacent qui est moins riche que lui. En tous cas, et quelle que soit l'interprétation qu'on veuille donner à ces faits, il nous semble important d'avoir démontré que *la muqueuse intestinale peut, en dehors de toute élaboration digestive, absorber les substances albuminoïdes.*

Les albuminuries digestives expérimentales (n°s 21 et 27).

(*En collaboration avec M. le professeur agrégé* Castaigne.)

Les travaux précédemment exposés nous ont permis d'expliquer, dans une certaine mesure, la pathogénie des albuminuries digestives.

De ces recherches se dégagent, avec la plus grande netteté, les données suivantes :

1° *On produit très facilement l'albuminurie chez l'animal, par ingestion de substances albumineuses et particulièrement de blanc d'œuf, soit dans les voies digestives supérieures, — et il faut alors employer de grosses quantités d'albumine, — soit dans les voies digestives inférieures — et l'on peut user alors de doses plus modérées.* L'albuminurie produite est plus ou moins précoce, plus ou moins prolongée et plus ou moins abondante, suivant les espèces animales et les variétés d'albumine

choisies pour l'expérimentation. Pour une même espèce et pour le même mode d'absorption, elle diffère d'un sujet à l'autre et pour le même sujet d'une période à l'autre de l'existence. Il y a, en effet, de grandes différences dans la résistance rénale des individus, dans la nocivité des produits employés et, de plus, on doit tenir compte du phénomène de l'accoutumance.

2° *La série des réactions concomitantes à l'albuminurie digestive expérimentale rappelle très exactement celles qui accompagnent les injections albumineuses intraveineuses ou sous-cutanées* : mêmes symptômes d'intoxication, même cachexie pouvant aller jusqu'à la mort, enfin et surtout, mêmes lésions sanguines et mêmes lésions rénales.

En ce qui concerne *les altérations du sang*, elles consistent principalement, comme nous l'avons établi, en une diminution des albumines du sérum sanguin. Ce fait, en apparence paradoxal, que nous avions signalé dès nos premiers travaux, a été constaté depuis lors, grâce à de très nombreuses et très délicates recherches dues, en particulier, à Oppenheimer, à Friedemann et S. Isaac.

Quant aux *lésions rénales*, elles sont identiques à celles que nous avons pu observer avec Castaigne et Rathery à la suite des injections de blanc d'œuf : suivant l'intensité de l'intoxication, elles vont de la cytolyse protoplasmique du premier degré à celle du second degré et peuvent atteindre la cytolyse totale. Ultérieurement, elles évoluent de façon diverse : légères, elles guérissent ; intenses, elles préparent la cicatrice scléreuse qui constituera la néphrite interstitielle.

En somme, les modifications de l'état général, celles du sang et les lésions du rein, identiques dans les injections et dans les ingestions albumineuses expérimentales, témoignent d'une même intoxication dans les deux cas. Ici et là on trouve la même série de phénomènes réactionnels contre l'albumine hétérogène, c'est-à-dire contre l'albumine qui pénètre dans le sang circulant, n'ayant subi qu'insuffisamment l'action des ferments digestifs par lesquels est conféré le droit de cité dans l'organisme animal.

On peut donc dire que *tout se passe dans l'albuminurie digestive expérimentale comme si les albumines hétérogènes pénétraient directement dans la circulation.* La muqueuse gastro-intestinale est, contrairement aux anciennes données physiologiques, susceptible d'absorber les albumines sans hydrolyse préalable.

Il resterait enfin à préciser quels sont, en pareil cas, les rapports de l'albuminurie et de la lésion rénale. Faut-il admettre avec Lecorché et Talamon que celle-ci suit l'élimination des albumines étrangères à

travers le rein, ou bien doit-on croire Linossier et Lemoine lorsqu'ils affirment que *le rein sain est imperméable aux albumines étrangères* et ne cesse de l'être qu'après avoir été lésé par les néphrotoxines ? Nous aurions tendance à nous rattacher à la première opinion plus conforme aux données de la pathologie générale qui nous montre le rein épurant le milieu organique de tous les poisons qui y pénètrent, et présentant souvent des lésions consécutives au passage de ces poisons. Toutefois, nous pensons que, dans le cas présent, le fait est difficile à démontrer. *Tout ce qu'on peut affirmer, c'est que l'introduction d'albumines hétérogènes dans la circulation est suivie de lésions rénales et d'albuminurie. Il reste à démontrer que, dans certains cas, les albumines hétérogènes peuvent être absorbées sans transformation par la muqueuse digestive.*

5° *Le passage des albumines non digérées à travers la muqueuse intestinale est démontré par la présence de celles-ci dans le sang.*

La perméabilité de la muqueuse digestive aux albumines non digérées peut, nous l'avons montré, être établie directement. Il suffit pour cela de déceler, soit dans le sang, soit dans l'urine, la substance ingérée. Nous avons pu démontrer, dans le sang, la présence des albumines ingérées à petites doses à des animaux ou portées directement dans l'intestin de ces animaux à l'aide d'un lavement très haut placé. (Voir article précédent.)

Par la méthode du lavement albumineux que nous avons employée les premiers dans ces recherches, il est beaucoup plus facile de produire et de caractériser l'albuminurie. Cela tient à ce que l'albumine, échappant totalement à l'action des sucs salivaire, gastrique et pancréatique, arrive directement au contact de la muqueuse et la traverse en plus grande quantité.

Kentzler a fait, depuis lors, des constatations analogues. Il a montré que la simple alimentation lactée peut faire apparaître des précipitines spécifiques dans le sérum des malades, lorsque l'on prend soin d'empêcher l'action du suc gastrique sur le lait ingéré. Un peu avant lui, Métalnikoff avait réussi à provoquer la formation d'hémolysines dans le sérum de rats blancs nourris avec le sang de cheval, et Herbert Celler, avec Franz Hamburger, ont montré que l'expérience réussit grâce aux troubles profonds apportés dans les fonctions digestives par cette alimentation contre nature. — Beaucoup d'expériences de même ordre pourraient être rapportées.

En somme, quand les ferments agissent normalement, les albumines sont digérées sans incidents ; mais que l'acte digestif se trouve entravé, pour une cause ou pour une autre, les albumines non digé-

rées pénètrent à travers la muqueuse dans le sang circulant et provoquent des précipitines spécifiques.

Toutes ces observations sont concordantes. On peut leur adresser un seul reproche : c'est de reposer sur la réaction des précipitines, car cette réaction paraît, à l'heure actuelle, une base un peu fragile en une telle discussion.

Il pouvait donc paraître intéressant de chercher un autre ordre de preuves, et nous pensons l'avoir trouvé dans la manière dont se comportent les toxines et antitoxines vis-à-vis de l'absorption digestive. Assurément, la nature des anticorps, comme celle de leurs antigènes, demeure impénétrable à nos moyens d'étude présents. Toutefois, l'allure de leurs réactions mutuelles impose cette conviction qu'il s'agit de corps colloïdaux dans les deux cas et, partant, de substances voisines des albumines.

Or, nous avons la preuve absolue que, en s'opposant à l'action des ferments digestifs sur les toxines et antitoxines, on peut facilement les faire pénétrer dans l'organisme par la voie digestive, et la constatation de leur présence dans le sang est autrement facile et autrement sûre que l'identification des albumines par les précipitines.

La preuve de la facile pénétration digestive des toxines tuberculeuses, des antitoxines dyphtériques ou tétaniques a été donnée par de nombreux auteurs, et *l'injection des sérums curateurs spécifiques par voie rectale est passée dans la pratique courante depuis l'époque où nous avons publié ces travaux.*

On voit, en somme, que toxines et antitoxines passent facilement à travers la muqueuse digestive pour pénétrer en nature dans le sang, mais que, pour elles comme pour les albumines, dont nous croyons pouvoir les rapprocher, la condition nécessaire de ce passage est que le corps en question n'ait pas été détruit par digestion dans la traversée du tractus gastro-intestinal.

4° *Pour compléter ce cycle expérimental il reste à démontrer que, en cas de fortes ingestions albuminoïdes, l'albumine arrive bien en nature et sans digestion préalable au niveau de l'intestin.* C'est ce qu'a fait Heile qui constata qu'avec une ration d'entretien normal chez l'animal, 98 pour 100 de l'albumine est élaborée par les ferments digestifs tandis qu'avec une alimentation surabondante il passe environ un septième de l'albumine dans le gros intestin avant toute digestion. En ce qui concerne l'ovalbumine, qui a toujours été la principale matière d'expérience, la démonstration de l'insuffisance des ferments digestifs est encore plus facile. Delezenne et Pozerski ont établi que le blanc d'œuf cru résiste d'une façon très énergique

à la digestion tryptique; d'autre part, Carnot et Chassevent ont constaté que l'ovalbumine en dissolution dans l'eau passe immédiatement dans le duodénum sans séjour modificateur dans l'estomac.

Ces faits expliquent que les expériences d'albuminurie digestive expérimentale réussissent si facilement avec le blanc d'œuf, puisqu'il n'en faut qu'une petite quantité pour excéder le pouvoir digestif des ferments.

5° *L'existence de lésions rénales, provoquées expérimentalement chez l'animal, rend beaucoup plus facile la production de l'albuminurie digestive.* Nous avons, avec le professeur agrégé Castaigne, montré qu'en lésant légèrement les reins d'un chien par le chromate de potasse, on les rend capables de laisser passer l'albumine dans l'urine à la suite de l'injection ou de l'ingestion d'une dose de blanc d'œuf qui, chez un chien normal, ne donne pas d'albuminurie. Ces faits expérimentaux sont très utiles à connaître pour comprendre toute une série de cas d'albuminuries digestives que l'on peut observer en clinique.

De tout ce qui précède, *nous pouvons tirer des conclusions relatives au mécanisme des albuminuries digestives expérimentales. Il est certain qu'un apport immodéré d'albumine dans le tube digestif produit l'albuminurie par un mécanisme analogue à celui des injections albumineuses, intraveineuses ou sous-cutanées. Il est extrêmement probable qu'une partie des albumines hétérogènes introduites, de cette façon anormale, échappe à l'action physiologique des ferments digestifs, qu'elle pénètre dans le milieu intérieur sans cesser d'être hétérogène et qu'elle est rejetée comme telle, provoquant, en outre, une albuminurie concomitante par lésion rénale. Il est certain, de plus, que la quantité d'albumine hétérogène nécessaire pour produire l'albuminurie est beaucoup moins considérable si les reins sont lésés que s'ils sont sains.*

Est-ce là le seul mécanisme des albuminuries digestives expérimentales? Nous nous garderions de l'affirmer. Il faut assurément admettre, dans une certaine mesure, l'influence d'autres causes, connues ou inconnues, car les phénomènes de la nature ne sont pas simples. Nous croyons cependant que le mode pathogénique exposé par nous explique la plus grande partie des faits expérimentaux : reste à savoir maintenant si les faits constatés en clinique sont toujours identiques à ceux que l'on peut provoquer chez les animaux.

Les albuminuries digestives en clinique (nos 21 et 37).

(En collaboration avec M. le professeur agrégé Castaigne.)

Les albuminuries digestives sont celles qui naissent ou augmentent du fait des actes physiologiques ou pathologiques de la digestion.

Elles constituent un groupe de faits nettement limité, mais assez étendu pour qu'on y puisse distinguer au moins trois variétés importantes qui comportent chacune des symptômes, un pronostic et un traitement différents.

Ce sont :

1° Les albuminuries digestives au cours des dyspepsies;

2° Les albuminuries digestives au cours des néphrites;

3° Les albuminuries digestives sans trouble apparent de la santé.

1° Les albuminuries digestives au cours des dyspepsies.

Ce sont celles qui ont leur point de départ exclusif ou prépondérant dans un état pathologique des voies digestives. Elles sont directement subordonnées à la maladie primitive, suivent rigoureusement ses oscillations et ses recrudescences et surtout disparaissent avec elle

Ainsi comprise, l'albuminurie dyspepsique s'observe à la suite des affections de l'estomac, de l'intestin et du foie.

Au point de vue clinique, les albuminuries digestives des dyspeptiques se définissent par trois caractères : deux positifs, l'albuminurie, les signes de dyspepsie; un négatif, l'absence de tout symptôme de néphrite.

A) *L'état des urines* est caractérisé principalement par une albuminurie peu abondante, ne dépassant guère 0 gr. 50 par litre. On l'a vue très exceptionnellement atteindre 1 gr. Elle est le plus souvent intermittente et fait défaut le matin. Par contre, elle apparaît ou augmente après les repas, particulièrement après le déjeuner. Son maximum correspond au summum de l'acte digestif. Dans certains cas, après s'être montrée intermittente au début, elle finit par devenir continue. Enfin, dernier caractère signalé par le professeur J. Teissier, cette albumine est rétractile. Le même auteur a beaucoup insisté sur la présence constante de peptones.

Les autres modifications des urines sont moins importantes. Elles

sont de quantité normale, très limpides et pâles, très riches en urée et surtout en phosphates. Elles contiennent en outre beaucoup d'indoxyle urinaire.

B) *L'absence de tout signe d'insuffisance urinaire* est un phénomène négatif qui doit être rapproché des caractères précédents. Non seulement il n'existe pas de cylindres dans le culot de centrifugation de ces urines, non seulement la perméabilité rénale est intacte, mais l'examen général ne révèle aucun signe de néphrite.

C) *Les signes de dyspepsie.* L'albuminurie peut être constatée chez tous les dyspeptiques, mais elle est surtout fréquente chez les malades atteints d'une dilatation atonique de l'estomac.

L'albuminurie dyspeptique par dilatation d'estomac s'observe de préférence chez des sujets de souche et de tempérament arthritique, issus de goutteux, graveleux, lithiasiques, diabétiques ou obèses. Il s'agit habituellement de *sujets jeunes*. Ce sont tantôt des adolescents à la période de croissance, tantôt des hommes ou des femmes de trente à quarante ans, devenus dyspeptiques et neurasthéniques à la suite de surmenage ou de chagrins.

Les troubles nerveux tiennent une place importante dans ces états, et on a pu dire que les dyspeptiques albuminuriques sont plus neurasthéniques que les autres. Ces sujets, presque tous plus ou moins hypocondriaques, se plaignent de lassitude, de faiblesse, d'inaptitude au travail, et d'une grande irritabilité nerveuse, tous symptômes plus marqués le matin au réveil que dans le reste de la journée. Ils ont de l'insomnie et des cauchemars. Ils accusent, en outre, des vertiges, des palpitations et des intermittences cardiaques survenant sous forme de crises qui les fatiguent beaucoup.

Les troubles dyspeptiques sont ceux de la *dilatation d'estomac avec hypochlorhydrie*. Toutefois, d'après le professeur Teissier, un signe particulier serait la vivacité de la soif plus marquée chez les dyspeptiques albuminuriques que chez les autres. Habituellement la constipation est opiniâtre, souvent compliquée d'entérite mucomembraneuse. A l'examen, chez ces sujets, on constate de la pâleur et une grande anémie. Cette anémie n'est pas une simple apparence : la diminution de l'hémoglobine, la présence des souffles veineux au niveau des jugulaires, témoignent de sa réalité. De plus, le professeur Teissier a spécialement insisté sur le faible degré de la pression artérielle qui serait un signe constant.

L'examen du ventre permet de constater les symptômes habituels de la dilatation d'estomac, en particulier le clapotement bas situé. En outre, très souvent et surtout chez les femmes, on trouve un

relâchement considérable de la paroi et l'on constate de la ptose rénale ou même intestinale. Enfin, dans tous les cas, le foie est augmenté de volume.

En somme, c'est presque exclusivement la dilatation d'estomac avec hypochlorhydrie qui donne naissance à l'albuminurie dyspeptique. Celle-ci peut encore être observée dans les *dyspepsies intestinales*, qui, lorsqu'elles se traduisent par une entérite mucomembraneuse avec fermentations, s'accompagnent assez souvent d'albuminurie.

L'évolution des albuminuries dyspeptiques est habituellement favorable. Elles disparaissent, avec leur cause, au bout de quelques semaines ou de quelques mois et semblent céder facilement au traitement. Toutefois, on a observé des cas beaucoup plus prolongés, durant trois ou quatre ans et plus. Malgré cela, la guérison, lorsqu'elle survient, peut être définitive.

Quelques auteurs admettent cependant que, dans certains cas, l'albuminurie dyspeptique aboutit à la néphrite, d'autant plus facilement qu'elle entraînerait par elle-même une altération rénale. La chose n'est pas démontrée mais elle nous paraît possible, par ce que nous savons des albuminuries expérimentales. Toutefois il faudrait savoir si, en pareil cas, ce qu'on a pris au début pour une albuminurie dyspeptique n'était pas une albuminurie digestive survenue au cours d'une néphrite latente.

Le traitement de l'albuminurie digestive des dyspeptiques est celui de la dyspepsie elle-même. Il donne surtout des résultats remarquables dans l'albuminurie que l'on constate chez les sujets atteints de dilatation d'estomac. Le plus souvent, ces malades, après avoir essayé des régimes divers, adoptent le régime lacté intégral à la dose de 3 ou 4 litres, ou arrivent au même régime parce que la constatation d'albumine dans leurs urines a fait porter le diagnostic de néphrite. Or, dans beaucoup de cas, ce régime ne leur convient pas et peut même être nuisible parce que le lait est mal digéré. Il séjourne dans l'estomac distendu plus longtemps qu'il ne faut et la dilatation s'accuse. Les troubles digestifs augmentent aussi. La langue devient saburrale, l'haleine mauvaise ; il se fait des fermentations intestinales et les selles sont diarrhéiques et grumeleuses, traduisant une élaboration défectueuse du lait. Les sujets maigrissent, prennent une teinte jaune et pâle, car le lait, ne contenant pas suffisamment de fer pour les besoins organiques, produit à la longue une anémie marquée. Enfin, l'albuminurie, qu'on avait la prétention de combattre, persiste et augmente.

Chez de tels sujets, un changement d'alimentation produit une

amélioration très rapide. En quelques jours ou quelques semaines, l'albumine disparaît des urines, les digestions deviennent faciles, les couleurs et les forces reparaissent. Chaque malade doit être étudié au point de vue de ses capacités digestives. C'est un point capital. Si la quantité d'albumine constatée dans les urines est moindre avec le régime animal, c'est à lui qu'on donnera la préférence et on procédera de façon inverse si c'est le régime végétal qui semble réussir le mieux.

Aux règles d'hygiène générale nous pensons qu'il convient très rarement d'ajouter un *traitement médicamenteux*. Cela est mauvais et pour l'estomac déjà délabré et pour le rein plus ou moins lésé.

Nous devons attirer aussi l'attention sur ce fait qu'étant donnée notre conception des albuminuries digestives, nous croyons extrêmement utile de donner, en pareil cas, aux malades *des ferments digestifs protéolytiques*. Les sucs gastriques animaux, la pepsine, la pancréatine, la trypsine doivent être employés selon les indications spéciales à chaque malade. Il faut les prescrire sous la forme la plus active possible et ne pas oublier que certaines précautions sont nécessaires dans leur emploi, qu'en particulier les ferments intestinaux (pancréatine ou trypsine) sont détruits par la digestion gastrique si on ne les protège pas contre celle-ci en les enrobant dans du gluten.

2° Les albuminuries digestives au cours des néphrites.

Les albuminuries digestives au cours des néphrites diffèrent des albuminuries dyspeptiques pures par la présence de nombreux signes de néphrite (cylindres urinaires, bruit de galop, hypertension artérielle). Dans les cas douteux, il y a lieu de confirmer ce diagnostic par la recherche de la perméabilité rénale au bleu de méthylène et par celle des rétentions chlorurées ou azotées. Ces divers signes de lésion rénale qui manquent totalement dans l'albuminurie dyspeptique simple et qui existent ici permettent la distinction des deux types. Les albuminuries digestives des néphrites sont en effet différentes suivant qu'on envisage les néphrites latentes ou les néphrites confirmées.

a) *Au cours des néphrites latentes*, on peut observer des cas simulant absolument l'albuminurie intermittente des dyspeptiques, seulement il s'y joint les symptômes de l'insuffisance rénale. Chez de tels sujets la digestion provoque l'albuminurie au même titre que les injections expérimentales ou les lavements de blanc d'œuf.

C'est en nous basant sur les faits cliniques de ce genre et sur les résultats expérimentaux, que nous avons proposé l'épreuve de l'albuminurie provoquée.

b) *Au cours des néphrites avérées*, l'albuminurie digestive est aussi très commune. Toutefois elle ne devra pas être confondue avec les *dyspepsies urémiques*. Celles-ci se rencontrent en différentes circonstances. Depuis longtemps, en effet, le professeur Guyon a fait connaître la dyspepsie des urinaires, de ces malades atteints do cystite avec pyélonéphrite et qui viennent trouver le médecin en se plaignant d'une sécheresse toute spéciale de la bouche, d'anorexie, de dysphagie, de dégoût du lait dont la seule ingestion provoque des vomissements.

Ou bien ce sont des sujets qui accusent des troubles gastriques avec vomissements, pouvant faire songer au cancer de l'estomac, et qui offrent à l'examen les signes de la néphrite chronique urémigène. Il s'agit alors de la petite urémie gastrique.

D'autres fois, *les albuminuries qui surviennent au cours des néphrites rentrent nettement dans le groupe des albuminuries d'origine digestive*.

En effet, il est de notoriété courante que chez certains sujets atteints de néphrite le travail de la digestion augmente la quantité d'albumine éliminée. Les dosages fractionnés montrent un minimum matinal, un maximum vespéral. Assurément, dans ces variations, l'orthostatisme joue un rôle mais ce rôle peut être supprimé sans que disparaisse l'augmentation passagère qui suit les repas, et qui peut aller parfois du simple au double.

Ces constatations entraînent la conviction que l'albuminurie qu'on observe au cours des néphrites peut être sensible à la digestion comme à la station debout, c'est-à-dire qu'elle comporte toujours, dans une certaine mesure plus ou moins faible suivant les sujets, une origine digestive.

On en pourrait trouver une preuve convaincante dans l'histoire des accidents provoqués, chez certains de ces malades, par le régime lacté.

(*Voir plus loin : De quelques points relatifs au régime des albuminuriques.*)

3° Albuminuries digestives sans trouble apparent de la santé.

Les albuminuries digestives sans trouble apparent de la santé, que nous appellerons *albuminuries digestives simples*, ou *albuminuries alimentaires*, ont d'abord été signalées dans quelques observations éparses et les auteurs rapportaient ces faits comme des curiosités

pathologiques. Un des premiers et des plus curieux cas est dû à Christiani : l'albuminurie semblait due, dans ce fait, à l'ingestion de fromage en excès. Après lui, Prout, Harley, Johnson firent des observations analogues. Chez un malade de Smith, l'albuminurie apparaissait et durait 7 à 8 heures à la suite de l'ingestion d'une pinte de lait. Randall, dans sa thèse sur l'albuminurie alimentaire, rapporte l'observation de malades chez lesquels l'albumine n'existait dans les urines qu'après les repas, surtout après le déjeuner, et cet auteur insiste déjà sur ce fait qu'il s'agit là d'un type très spécial, l'exercice musculaire, les longues promenades, restant sans influence sur le phénomène constaté.

On pourrait multiplier les exemples, mais tous se ressemblent. Nous pouvons, néanmoins, en distinguer, au moins, deux catégories :

A) *Dans un premier ordre de faits, il s'agit de sujets en apparence bien portants, qui présentent de l'albuminurie exclusivement à l'occasion d'une alimentation spéciale, toujours la même.*

Les aliments provocateurs sont des plus divers : chez les uns c'est le lait, chez d'autres le fromage, chez un très grand nombre les œufs. L'albuminurie produite est temporaire, apparaît dans les heures qui suivent, parfois assez tardivement, et disparaît au bout d'un temps variable. Pour la constater à coup sûr, il faut pratiquer des examens d'urine fractionnés et répétés. L'intensité de l'albuminurie produite est également variable. Presque toujours elle reste légère et transitoire. Quelquefois, cependant, elle s'accompagne de troubles généraux.

Que faut-il penser de cette forme spéciale d'albuminurie alimentaire? Dans un grand nombre de cas, la clinique ne donne aucune indication sur sa nature. On ne constate aucun symptôme anormal. On peut donc faire toutes les suppositions. Sans doute, assez souvent, témoignent-elles d'une lésion latente des reins, de la *débilité rénale* décrite par le professeur agrégé Castaigne. D'autres fois, il y a peut-être à ces albuminuries une origine digestive. On sait que chez quelques sujets, présentant des idiosyncrasies spéciales, l'ingestion de certains aliments albumineux : lait, œufs, poissons, produit des symptômes d'intoxication violente avec éruptions ortiées et parfois danger de mort. Il nous paraît vraisemblable que quelques albuminuries alimentaires sont des phénomènes de même nature, mais plus atténués. Depuis nos recherches l'étude de l'anaphyllaxie alimentaire a pris beaucoup d'extension avec les travaux de Lesné et Ch. Richet fils.

B) *Un second groupe de faits comprend des sujets qui présentent*

constamment de l'albuminurie, après leur repas, sans qu'intervienne la nature de l'alimentation, et sans qu'il existe en dehors de cette albuminurie aucun autre signe morbide.

Il s'agit souvent de sujets jeunes qui en apparence n'ont aucun trouble digestif et qui cependant présentent de l'albuminurie après leur repas ou simplement après le repas de midi. Malgré régimes et traitements, cette albuminurie persiste souvent pendant des mois et des années, mais généralement elle disparaît sans qu'il soit possible de prétendre que de tels sujets soient, plus que d'autres, prédisposés à une néphrite chronique. De tels faits sont assez fréquemment observés, pour peu qu'on les recherche, et leur interprétation est assez délicate. Le plus souvent, en effet, ces sujets n'ont pas de signes de débilité rénale, l'ingestion de blanc d'œuf est sans effet et surtout les maladies infectieuses n'augmentent pas l'albuminurie. Au contraire elles la font souvent disparaître, ainsi que le professeur Teissier l'a fait remarquer, et comme nous avons eu fréquemment l'occasion de le constater.

Ces sujets n'ont en outre aucun signe de dyspepsie, mais fréquemment leur nutrition est ralentie, les substances albuminoïdes sont, de ce fait, mal utilisées et pour cette raison sont éliminées par les reins. Nous pensons que cette mauvaise utilisation des substances albuminoïdes est due, en partie tout au moins, à un vice de fonctionnement des glandes vasculaires sanguines et c'est sur de tels sujets d'ailleurs que l'opothérapie ovarienne, testiculaire, thyroïdienne, nous a donné d'excellents résultats.

C'est donc dans ce sens qu'on instituera le traitement de cette albuminurie, en y adjoignant le lactate de chaux à la dose de 1 gramme par jour, et toutes les médications chimiques, hydro-minérales ou physiques susceptibles de stimuler la nutrition de l'organisme.

4° Des caractères cliniques qui permettent de reconnaître une albuminurie digestive.

L'albuminurie digestive correspond à une série de faits morbides dont la valeur pathogénique et clinique est très variable. Aussi, en pratique, ne doit-on pas se contenter de porter le diagnostic d'albuminurie digestive, mais faut-il encore chercher à préciser à quelle variété on se trouve avoir affaire, parce que le pronostic et le traitement varient selon les cas.

Pour affirmer qu'il s'agit réellement d'albuminurie digestive, voici

comment il faut procéder. Le malade est mis en observation pendant trois jours : le premier, il restera étendu au lit, sauf entre onze heures et midi et entre sept heures et huit heures du soir, et on le soumettra à la diète absolue en ne lui donnant pour toute alimentation qu'un verre d'eau lactosée toutes les heures. De cette façon, on se rendra compte de l'effet produit sur l'abuminurie par la station debout, en dehors de toute action alimentaire.

Le second jour, le sujet sera mis au repos absolu au lit toute la journée, mais on lui permettra deux repas, l'un à onze heures du matin, l'autre à sept heures du soir, repas composés d'albuminoïdes, de féculents et de graisses à la dose habituellement conseillée chez un sujet bien portant. Entre ces deux repas on ne permettra aucune alimentation solide, pas plus que l'absorption d'aucun liquide.

Le troisième jour, le malade fera ces deux mêmes repas, sans rien prendre dans l'intervalle, mais on lui permettra de rester hors de son lit toute la journée et de marcher comme il lui plaira.

Durant ces trois jours, les urines seront recueillies en cinq échantillons ainsi catalogués : 1[er] échantillon : de 8 h. à 11 h. du matin; 2[e] de 11 h. du matin à 5 h. du soir; 3[e] de 5 h. à 7 h. du soir; 4[e] de 7 h. à minuit; 5[e] de minuit à 8 h. du matin.

Le dosage de l'albumine sera fait très soigneusement, tous les jours, dans chacun de ces échantillons, et par la comparaison des résultats obtenus, on pourra décider s'il s'agit d'albuminuries digestives pures n'apparaissant qu'à l'occasion de l'acte du repas, d'albuminuries permanentes, mais augmentées d'une façon considérable par l'alimentation, d'albuminuries dans lesquelles la station debout intervient au moins autant quo l'alimentation, d'albuminuries qui ne sont nullement influencées par l'acte digestif.

Il y a des cas très nets dans lesquels l'albuminurie, nulle le premier jour, apparaît le second jour et persiste le troisième mais n'est constatée que dans le 2[e] et le 4[e] échantillon : c'est l'albuminurie digestive typique. Dans d'autres cas, non moins nets, l'albumine apparaît le premier jour par la station debout exclusivement dans le 2[e] et le 4[e] verre, disparaît complètement le second jour, reparaît et dure toute la journée le troisième jour. Il s'agit d'albuminurie orthostatique dans laquelle l'acte digestif n'intervient nullement. A côté de ces cas typiques, il y en a d'autres plus complexes, dans lesquels l'albuminurie est permanente mais est augmentée par l'alimentation; d'autres où la station debout et l'acte digestif ont également une influence. Il est bien rare, en tout cas, que les trois jours d'observations que nous venons d'énumérer ne permettent pas d'arriver à

mettre en relief s'il s'agit ou non d'albuminurie digestive et si l'alimentation est seule à intervenir.

L'épreuve du rein par l'albuminurie provoquée (nº 21).

Dans ces dernières années, la physiologie rénale s'est enrichie d'un grand nombre de travaux qui, presque tous, ont pour but l'exploration de la valeur fonctionnelle des reins. On a appliqué au rein la méthode expérimentale que depuis longtemps les gastrothérapeutes ont employée pour l'estomac. Par des moyens appropriés, on sollicite la mise en activité de l'organe et on mesure la réaction de celui-ci à une excitation biologique donnée. Dans cet ordre d'idées, un certain nombre de tentatives furent faites. Nous avons pensé, à la suite de nos constatations sur les injections albumineuses, qu'il y aurait peut-être là un nouveau mode d'exploration. C'est ce qui nous a conduit à chercher avec le professeur agrégé Castaigne un moyen pratique d'étudier l'*albuminurie provoquée*. Nos recherches nous avaient montré que l'introduction dans le sang de *doses considérables d'ovalbumine* produit à tout coup et chez tous les sujets de l'albuminurie. Ceci est vrai, quel que soit le mode d'introduction de l'albumine, qu'il soit sanguin, sous-cutané, péritonéal ou digestif. A certaines doses d'albumines étrangères, l'organisme réagit toujours de la même manière par de l'albuminurie. Par contre, nous avons pu nous convaincre que lorsqu'on se borne à introduire *des doses faibles d'ovalbumine*, il existe de grandes différences de réaction individuelle. En étudiant les injections albumineuses chez l'homme, où la plus élémentaire prudence nous limitait à des doses anodines, nous avons en effet constaté que certains sujets réagissent par l'albuminurie, tandis que d'autres n'en présentent pas. Il y a donc une dose à trouver vis-à-vis de laquelle tel organisme réagira et tel autre pas. C'est un premier point.

Une seconde question d'importance égale est de savoir par quelle voie il convient d'introduire l'albumine. Nous nous étions d'abord servis de la voie sous-cutanée et avons vu qu'en injectant une dose de 2 centimètres cubes de blanc d'œuf pur dans la partie musculaire de la fesse, on obtient dans certains cas et chez certains malades de l'albuminurie. Le procédé sous-cutané n'est donc pas sans valeur. Pourtant il s'y attache quelques inconvénients qui nous ont poussé à chercher si, par une autre voie, on ne pourrait arriver aux mêmes résultats. Nous avions d'abord songé à la voie gastrique

et l'étude des albuminuries alimentaires nous a montré la valeur que pourrait prendre l'épreuve de l'albuminurie provoquée par l'ingestion gastrique de blanc d'œuf. Malheureusement nous pensons que les conditions expérimentales réalisées par l'ingestion gastrique manquent trop de précision. Nous avons vu, en étudiant le mécanisme des albuminuries digestives, que si le rein y prend une certaine part, le rôle des ferments digestifs ne saurait être négligé. Dans bien des cas, en donnant de l'ovalbumine aux malades par voie gastrique, on s'expose à produire chez eux de l'albuminurie, simplement parce qu'est insuffisante leur sécrétion gastrique, pancréatique ou intestinale. Dans ces conditions, cette épreuve ne saurait être considérée comme significative de la valeur des reins. Il en va tout autrement si l'on introduit l'albumine par voie recto-intestinale, et c'est, à notre avis, la méthode de choix. Nous avons vu qu'ainsi l'ovalbumine échappe complètement à l'action des ferments digestifs et traverse facilement en petite quantité la muqueuse intestinale. Ainsi, elle est introduite dans le sang circulant pour y être résorbée chez certains malades, tandis que chez d'autres, le rein, plus sensible ou plus malade, l'élimine immédiatement. Chez certains, il y a de l'albuminurie, chez d'autres pas.

Le malade qui doit être examiné reçoit la veille un grand lavement évacuateur qui libère complètement son intestin. On peut en même temps lui faire absorber une pilule d'extrait d'opium de un centigramme, pour mieux préparer le terrain. Le lendemain matin, nous donnons avec précaution le lavement de blanc d'œuf, ce lavement étant composé de six blancs bien mélangés et additionnés de X à XV gouttes de laudanum et d'une légère quantité d'eau.

Les urines doivent être recueillies de 2 heures en 2 heures pendant au moins 36 heures ; c'est qu'en effet, par cette voie, la pénétration de l'albumine est toujours assez longue et demande de 12 à 24 heures au lieu de 6 à 8 heures par la voie gastrique. Cette différence tient sans doute à l'arrêt hépatique. Nous faisons encore remarquer que, dans cette épreuve, il est important de rechercher l'albumine par une méthode précise et non par le procédé de l'*acide nitrique* qui est incertain et suranné. Le meilleur procédé est l'ébullition après acidification légère à l'acide acétique et l'addition de 1/5 d'eau chlorurée sodique à 5 pour 100.

Que faut-il penser des cas où cette épreuve donne des résultats positifs ? En rapprochant les faits les uns des autres, en étudiant avec soin les observations d'albuminurie alimentaire, en ayant égard aux résultats de nos recherches, nous en sommes donc venu à penser que

le passage d'une petite quantité d'albumine dans les urines à la suite de l'introduction expérimentale de blanc d'œuf doit être en rapport avec une moindre valeur fonctionnelle du rein. L'albumine ne passe dans les urines, à la suite de ces lavements de blanc d'œuf, que si les reins sont inférieurs pour quelque raison que ce soit. Le professeur agrégé Castaigne en a fourni la preuve. Chez des chiens auxquels il avait donné une légère néphrite expérimentale avec de faibles doses de chromate de potasse, il attendit que l'albuminurie consécutive diminuât, puis disparût. A ce moment, il fit une injection sous-cutanée de blanc d'œuf et vit l'albuminurie reparaître et persister 4 ou 5 jours. Ces conditions expérimentales sont très voisines de celles que réalise l'observation humaine, et l'on doit tirer de tous ces faits une conclusion.

Chez les malades qui présentent de l'albuminurie à la suite de l'injection de blanc d'œuf dans le rectum, il y a lieu de conclure à un état anormal du rein, étant supposé qu'on s'est conformé aux doses et précautions indiquées par nous. Il y a là un moyen précieux de mettre en lumière une infériorité rénale. Il n'est pas indifférent, en effet, de savoir qu'en présence de certains excitants physiologiques, le rein laissera filtrer de l'albumine. Cet état constitue un danger. Les reins seront plus facilement altérés à l'occasion d'une infection, d'une intoxication nouvelle. L'épreuve positive indique la nécessité d'une hygiène préventive, qui doit mettre à l'abri des accidents par lesquels serait brusquement mise en lumière l'infériorité fonctionnelle du rein.

De quelques points relatifs au régime des albuminuriques (n° 21).

Pendant longtemps on est resté dans le traitement des néphrites au vieil aphorisme de Chrestien : le lait ou la mort. Pour beaucoup de médecins, entre la constatation d'une néphrite et la prescription du régime lacté il existait une équation rigoureuse. Or cette manière de procéder n'était pas sans inconvénients et de nombreuses protestations se sont fait entendre d'un grand nombre d'auteurs. Il ne nous paraît pas évident que, dans tous les cas, le régime lacté doive être favorable aux malades qui le subissent. Classiquement, l'indication du lait est basée sur la nécessité de mettre dans l'intestin un produit

simple dont l'élaboration ne dégage pas des poisons végétaux ou animaux, qui, absorbés par la veine porte, iraient irriter le rein. Or, nous nous plaçons à un tout autre point de vue. Pour nous, l'action aggravante exercée par la digestion sur l'albuminurie tient non pas tant à l'absorption de toxines alimentaires qu'à la pénétration dans le sang de substances albuminoïdes non élaborées. Dès lors, le régime le meilleur est celui qui assurera l'élaboration la plus parfaite des albumines introduites, et si, en pratique, le lait doit assez souvent répondre à ce desideratum, il n'apparaît pas évident que toujours, et dans tous les cas, il doive constituer l'aliment de choix.

De nombreux auteurs ont constaté comme nous-même que certains sujets, soignés depuis longtemps pour une néphrite et condamnés au régime lacté absolu, présentent, à certains moments, de l'intolérance à l'égard de ce régime. Ils ont une vive répugnance, digèrent mal, vomissent même souvent et leur albuminurie monte dans des proportions considérables, passant par exemple de 0 gr. 50 à 2 grammes, 3 grammes par litre et même plus. Or si l'on substitue le régime mixte non toxique au régime lacté, on constate une amélioration rapide de l'état général et du syndrome urinaire.

Depuis nos recherches nous pensons que de tels cas trouvent leur explication toute naturelle dans une mauvaise élaboration digestive, d'autant que, chez la plupart de ces malades, l'insuccès du régime lacté semble en rapport avec le dégoût invincible du malade pour le lait. On sait à quel point les impressions morales influent sur la sécrétion des ferments digestifs. Paulow l'a bien montré dans ses remarquables travaux. Il était donc permis de penser que le dégoût du lait entraîne une insuffisante sécrétion des ferments digestifs, et que celle-ci a pour conséquence seconde la mauvaise élaboration des albumines du lait. Dès lors entre en jeu la perméabilité intestinale aux albuminoïdes non élaborées. Les albumines du lait passent en nature dans la circulation et doivent être rejetées par le rein en tant qu'albumines étrangères. Elles grossissent ainsi de leur appoint personnel le poids des albumines éliminées et exagèrent la lésion du rein par le surcroît de travail qu'elles imposent à celui-ci.

Nous avons pu démontrer dans quelques cas, et Linossier et Lemoine l'ont fait également, que *l'intolérance de certains albuminuriques pour le régime lacté tient à la mauvaise élaboration digestive du lait* et que l'accroissement de l'albuminurie consécutive au régime lacté tient en partie *au passage direct de la caséine du lait dans le sang, puis dans l'urine*. Ces cas doivent être plus fréquents qu'on ne le croit, et d'ailleurs, bien des observateurs ont rencontré des urines

précipitant à froid par l'acide acétique sans se rendre compte de la véritable signification de ce phénoméne (présence de caséine).

Ces données expérimentales nous ont induit à penser que si, dans certains cas, *on faisait absorber à ces malades réfractaires au lait diverses espèces de ferments digestifs tels que ferment lab, suc gastrique naturel, pancréatine ou trypsine, on arriverait à modifier considérablement leur albuminurie* et améliorer leur état général.

Enfin, nous voulons encore attirer l'attention sur ce fait que la prohibition du blanc d'œuf dans le régime des albuminuriques est une mesure parfaitement justifiée et non une vue théorique, comme on paraît souvent le croire. L'expérimentation montre, en effet, d'une part, la difficulté qu'ont les ferments digestifs à élaborer l'ovalbumine crue, et, d'autre part, la facilité avec laquelle cette albumine passe de l'intestin dans le sang, et du sang dans l'urine, au grand dommage du rein.

L'observation clinique confirme entièrement ces faits, et, dans une de nos expériences, nous avons vu que l'ingestion gastrique d'ovalbumine au cours d'une néphrite avait agi de façon très toxique, puisqu'elle détermina une baisse énorme de la diurèse, une augmentation de l'albumine et des œdémes considérables, dont le malade s'est remis difficilement.

En somme, pour fixer le régime d'un albuminurique, il faut tenir compte d'un certain nombre de conditions et savoir varier les limites de ce régime suivant les sujets. Chez les malades albuminuriques qui n'ont pas de troubles de la perméabilité rénale et éliminent bien les chlorures, le régime lacté n'a que des inconvénients. Il provoque des troubles digestifs sur lesquels nous avons insisté à propos de l'albuminurie dyspeptique et que nous ne répéterons pas ici, et de plus il augmente l'albuminurie.

Chez les sujets qui ont de la rétention chlorurée, comme dans la néphrite chronique hydropigène, le régime déchloruré convient admirablement. Toutefois, ce régime ne doit pas être appliqué, sans discernement, car il peut, à son tour, provoquer une albuminurie digestive. En effet, l'estomac, dans ce régime, ne reçoit plus d'aliments chlorurés aptes à entretenir son fonctionnement glandulaire, et souvent alors les malades présentent des troubles digestifs multiples : dégoût des aliments, ballonnement de l'estomac, éructations, ralentissement de la digestion, diarrhée. Ces troubles correspondent à une mauvaise élaboration des aliments et s'accompagnent d'une recrudescence de l'albuminurie. Ils peuvent même la faire apparaître chez des sujets sains n'ayant pas de lésion rénale, ainsi que nous

l'avons observé dans un cas. L'albuminurie disparut d'ailleurs quand le sujet reprit un peu de sel.

Dans les néphrites chroniques urémigènes avec rétention azotée, le régime doit rester sévère et l'albuminurie digestive, provoquée par le lait, n'est pas à mettre en balance avec les accidents graves qui résultent d'une alimentation albumineuse animale. Il faut maintenir énergiquement le lait.

Les variations albumineuses du sérum sanguin au cours des états cardio-rénaux (nº 25).

A l'état normal, le poids d'albumine du sérum sanguin est de 70 grammes par litre. C'est un chiffre moyen susceptible de variations assez légères chez le même sujet en état de santé. Par contre, lors de la résorption de certains œdèmes ou dans la phase critique de certaines maladies cycliques, il peut subir de grandes oscillations passagères comme l'ont montré MM. Achard et Loeper. Nos recherches nous ont convaincu qu'au cours de l'asystolie œdémateuse ou non, et chez les brightiques à type enflé ou sec, la teneur albumineuse du sérum subit des modifications permanentes de très grande importance.

Il y a longtemps déjà que Béquerel et Rodier avaient signalé l'hypo-albuminose dans le sérum des albuminuriques, et même ils en faisaient une conséquence des déperditions quotidiennes faites par l'urine. Il semble même qu'avant ces auteurs, Andral et Gavarret aient fait la même constatation. Mais ni les uns ni les autres ne pouvaient spécifier à quelle variété d'albuminurique s'appliquaient leurs recherches, car à ce moment l'analyse des affections rénales était moins poussée qu'aujourd'hui. Plus récemment, Strauss a constaté par des dosages nombreux que l'albumine diminue de moitié environ dans le sérum des sujets atteints de néphrite parenchymateuse. Enfin Loeper, observant six cas d'imperméabilité rénale franche, concluait qu'en moyenne l'albumine du sérum tombe à 48 grammes dans ces cas.

Nos observations personnelles confirment et étendent les précédentes notions. Elles nous ont montré que tous les néphropathes présentent une diminution marquée de l'albumine du sérum sanguin. Nous avons examiné, à cet égard, de très nombreux cas de néphrite épithéliale, de néphrite interstitielle, de néphrite scléreuse des vieil-

lards. Certains de nos malades présentaient de la néphrite saturnine, d'autres de la néphrite syphilitique ou diabétique. Le plus grand nombre était hospitalisé à l'occasion d'une inflammation aiguë survenue au cours de néphrite interstitielle. Tous avaient un sérum dans lequel le taux des albumines tombait à 65, 60, 50 et même 45 grammes par litre. Nous avons noté de plus que lorsque des œdèmes surviennent, ou lorsque la maladie s'aggrave pour toute autre cause, la déperdition albumineuse s'exagère encore, si bien que, près de la mort, nous l'avons vue tomber à 30 et même à 25 grammes par litre. Au contraire, si les symptômes s'améliorent et si la maladie tend vers la guérison, on voit remonter le taux de l'albumine jusqu'à 60 et même 65, mais toujours il reste au-dessous de la normale dès l'instant où le rein est lésé si peu que ce soit. C'est une modification permanente.

A cet état du sérum sanguin chez les brightiques s'oppose celui que décèlent les analyses chez les cardiaques asystoliques. Ici nous avons constamment observé une augmentation marquée de l'albumine du sérum. De 70, elle passe à 75, 80, 85, 90 grammes et même plus. Il est à remarquer que chez ces malades, à l'encontre de ce qui se passe chez les brightiques, plus l'œdème est considérable, plus la concentration albumineuse est marquée. *C'est exactement le phénomène inverse.*

MM. Achard et Loeper ont montré que, lors de la résorption de ces œdèmes cardiaques, il se fait une baisse rapide et momentanée de l'albumine comme des autres éléments du sang. Ils ont attribué cette baisse à la dilution provoquée par le liquide d'œdème, qui passe de la circulation interstitielle des tissus dans la circulation vasculaire, avant d'être éliminé par le rein. Le fait est exact. Mais en dehors de ces phases de transition, le sang du cardiaque asystolique demeure toujours anormalement chargé en albumine et l'on peut dire que *l'hyperalbumose est le stigmate permanent des vices de circulation d'origine cardiaque comme l'hypoalbumose est le signe constant des troubles d'origine rénale.*

Ces faits ont une portée plus grande qu'il ne paraît d'abord, car ils sont extrêmement persistants et constituent un caractère objectif, anatomique en quelque sorte, qui peut, en un cas délicat, apporter un appoint sérieux à la discussion clinique. On sait quelles difficultés de diagnostic et de thérapeutique présentent les malades cardiaques ou rénaux arrivés à une phase avancée de leur maladie, quand il devient impossible de dire si c'est la cardiopathie qui provoque les troubles rénaux ou si c'est l'affection rénale qui détermine

les troubles cardiaques. Or, nous croyons que chez ces malades cardio-rénaux le dosage de l'albumine sérique peut fournir de précieuses indications. Nous savons que les modifications de la concentration albumineuse se maintiennent fixes au cours d'une longue évolution morbide. Au cours de l'évolution d'une cardiopathie ou d'une affection rénale, le sérum sanguin reste constamment hyper ou hypoalbumineux selon le cas; mais que, chez le rénal, les accidents cardiaques prennent plus d'importance ou que chez le cardiaque des complications rénales se fassent jour, immédiatement se constitue le type sanguin propre à chacun de ces accidents et l'état initial disparaît. Les indications fournies par le dosage de l'albumine du sérum ont donc ce caractère extrêmement précieux d'être directement dépendantes du mécanisme pathogénique profond qui préside aux symptômes cliniques dans les deux cas. Elles varient avec eux et il devient possible de trouver en cas de diagnostic difficile un argument décisif en faveur d'une thérapeutique plutôt toni-cardiaque ou plutôt rénale et diurétique. C'est là une indication très importante étant donnée la difficulté de l'analyse clinique dans certains de ces cas toujours si complexes, et nous ajouterons que la facilité avec laquelle ce signe peut être recherché par quiconque nous paraît en augmenter le prix.

Nos recherches nous permettent donc de poser les lois suivantes :

1° *Tout œdème d'origine rénale détermine constamment une hypoalbuminose du sérum ou, en d'autres termes, une dilution du sang. Cette dilution s'exagère à mesure que croît l'œdème et peut atteindre un degré extraordinaire aux approches de la mort. Elle diminue, au contraire, lorsque l'œdème décroît, mais sans disparaître avec lui, car elle persiste indéfiniment chez tout sujet dont le rein est lésé.*

2° *Tout œdème d'origine cardiaque détermine constamment une hyperalbuminose du sérum ou, en d'autres termes, une concentration du sang. Cette concentration s'exagère à mesure que croît l'œdème et diminue avec lui, mais sans disparaître complètement tant que persiste l'asystolie. De plus, lorsque, par une action thérapeutique brutale, on provoque brusquement la disparition de l'œdème et la guérison de l'asystolie, la concentration est passagèrement remplacée par une dilution transitoire que suit un retour à l'état normal.*

3° *Ces modifications de la masse totale du sang sont tellement fixes et tellement constantes qu'elles peuvent être considérées comme des stigmates anatomiques des troubles circulatoires d'origine cardiaque et d'origine rénale. Aussi, en cas de doute, dans les états complexes dits cardio-rénaux, lorsque rein et cœur sont atteints pour leur part et peu-*

vent être considérés comme cause d'un symptôme observé, on peut, par le dosage de l'albumine sérique, décider celui des deux organes sur lequel doit porter l'effort thérapeutique.

Ces résultats ont été contestés par MM. Widal, Benard et Vaucher, mais ces auteurs se sont servis de la méthode réfractométrique pour apprécier le taux d'albumine du sérum sanguin et nous ne pouvons, d'après nos recherches personnelles, accorder une confiance absolue aux résultats fournis par cet appareil. Nous croyons que de telles recherches doivent être effectuées par la pesée directe de l'albumine du sérum après précipitation par la chaleur dans de l'eau distillée, acidulée, salée, et après dessiccation à l'étuve à 100°. C'est une méthode plus longue, mais plus sûre et nous croyons devoir rappeler que d'autres auteurs, qui ont pratiqué les recherches par le même procédé que nous-mêmes, ont pleinement confirmé nos conclusions. C'est ainsi que MM. Teissier, A. Morel et A. Cade concluent de leurs recherches : *Les conclusions de Chiray répondent d'une façon générale à la majorité des faits; la constatation de l'hypoalbuminose chez un sujet dont le diagnostic reste hésitant entre cardiopathie et brightisme doit faire pencher nettement vers ce dernier. Chez un cardiaque, elle implique presque toujours la certitude d'une importante altération des reins.*

Le signe de la ventouse.

C'est sur les données précédentes que nous *avons institué le signe de la ventouse.* Ce signe doit être recherché de la façon suivante : On place sur une région peu œdémateuse (partie supérieure du dos) une ou plusieurs ventouses scarifiées que l'on fait saigner aussi abondamment que possible. On évite les régions œdémateuses pour que le liquide d'œdème ne se mêle pas au sang. S'il n'y a pas moyen de trouver une région non œdémateuse on fait une petite saignée. Le sang recueilli est placé dans un endroit frais, au repos complet et on laisse peu à peu se séparer le caillot et le sérum. Celui-ci est repris, centrifugé ou sédimenté par repos, afin de le séparer des globules rouges entraînés et il est confié à un chimiste pour faire le dosage de l'albumine, à moins qu'on ne possède la très simple installation nécessaire à cette recherche. *Il faut seulement savoir que les pesées doivent être faites avec un soin particulier.*

Dans ces conditions, le taux normal de l'albumine sérique, variant de 70 à 75 grammes pour 1.000, l'analyse chimique donnera, *en cas*

de déficit rénal, un taux inférieur à 70 et pouvant descendre à 60, 50, 40 grammes et même au-dessous. *En cas de déficit cardiaque isolé sans participation rénale, le taux sera supérieur à* 70, pouvant monter à 80, 85, 90 grammes et même plus.

On voit donc combien cette méthode est simple et si l'on se rappelle l'embarras extrême où se trouve le médecin à la période avancée des cardiopathies et de néphropathies pour décider qui du rein ou du cœur doit être mis en cause, on comprendra tout l'intérêt pratique qui s'attache en séméiologie rénale à la recherche du *signe de la ventouse.*

Dilution et concentration du sang (n° 29).

Depuis quelques années, on s'est interessé aux variations que peut subir, au cours des maladies, la masse du sang et l'on a tenté de les mesurer par diverses méthodes d'investigation : la numération des globules rouges, le dosage de l'hémoglobine, du chlorure de sodium ou de l'urée, la pesée des albumines sériques préalablement coagulées.

Il nous paraît que les éléments sur lesquels repose cette appréciation sont de valeur très inégale et qu'entre eux une élection est nécessaire, d'autant qu'ils peuvent varier en sens inverse, ce qui, d'ores et déjà, oblige à chercher lequel d'entre eux mérite le plus de confiance.

Faudra-t-il, par exemple, en cas de divergence dans les indications, s'attacher davantage à celles que fournit la numération globulaire ? Nous ne le pensons pas, car il serait facile de montrer par de nombreux exemples les erreurs que peut entraîner la numération globulaire prise comme mesure de la masse totale du sang. On comprend que le resserrement des capillaires puisse arrêter infiniment plus les hématies que le liquide qui les porte, et, s'il est possible de concevoir des engorgements globulaires, on imagine difficilement que la masse fluide puisse être gênée dans son évolution et surtout modifiée dans certains de ses éléments par le resserrement ou l'élargissement du calibre vasculaire.

Puisque la numération des globules donne des résultats aussi sujets à caution, ce sera donc plutôt par le dosage des corps cristalloïdes ou colloïdes du sérum que l'on tentera d'apprécier la dilution ou la concentration de celui-ci. Mais encore faut-il discuter ici la valeur relative de ces différentes données. Les cristalloïdes sont doués d'une

osmo-mobilité telle qu'on ne saurait leur accorder d'importance véritable dans la mesure de l'hydrémie. Ces substances passent et repassent à travers les membranes, parois des vaisseaux, au gré des concentrations salines très variables des milieux entre lesquels elles oscillent. Soumises à de perpétuels changements, elles ne connaissaient pas de barrières entre la circulation intime des tissus et celle des vaisseaux sanguins. Pas plus que les globules rouges, elles ne sauraient constituer des témoins sincères des modifications de la masse sanguine.

Restent les colloïdes, qui sont plus stables. Pourtant on ne saurait croire qu'ils soient complétement incapables de franchir les parois vasculaires; il suffit de rappeler à cet égard que les sérosités d'œdème contiennent une certaine quantité d'albumine.

Malgré cela, il semble bien que la mobilité des albumines reste très inférieure à celle des substances salines. On peut les considérer comme le meilleur témoin des variations du volume sanguin, car elles échappent aux causes d'erreur que nous avons relevées dans les numérations globulaires et dans le dosage des cristalloïdes pris comme indices du degré de l'hydrémie.

Pratiquement, au cours de nos recherches, nous avons été souvent surpris des difficultés d'interprétation que crée le désaccord apparent entre les numérations globulaires et les pesées albumineuses. Quelques exemples feront comprendre toute l'étendue des écarts observés. Admettons, comme chiffres moyens, ceux de 70 grammes d'albumine par litre de sérum humain, de 4.500.000 globules rouges par millimètre cube de sang chez la femme, de 5.000.000 chez l'homme. Une malade, en léger état d'asystolie et de plus très cyanosée, nous a fourni les résultats suivants : albumine sérique, 75 grammes par litre; globules rouges, 6.050.000. Ceci peut être traduit : albuminhémie à peine accrue avec hyperglobulie marquée. Le premier chiffre indique un état moyen de la masse sanguine, tandis que le second implique son augmentation dans les proportions de 30 pour 100. En effet, les hématies sont augmentées d'un tiers. Une autre femme, également asystolique, présentait 80 grammes d'albumine sérique et 4.200.000 hématies, soit une plus-value marquée du premier élément avec moins-value du second. Chez une dernière cardiaque enfin, nous avons trouvé 5.100.000 hématies et 95 grammes d'albumine. Celle-ci était donc augmentée de 35 p. 100 et, pour que les hématies se fussent accrues proportionnellement, elles auraient dû atteindre le nombre de 6.750.000, soit 1.600.000 en sus de ce que nous avons constaté. Les examens que nous avons poursuivis chez les brightiques nous ont

mis souvent en présence de cas similaires. Tel sujet urémique œdémateux avait 48 grammes d'albumine, avec 4.500.000 globules rouges, tandis qu'un autre ne possédait pour 63 grammes d'albumine que 2.000.000 d'hématies.

En somme, toutes les combinaisons sont possibles. Ici, l'albumine augmente, mais les globules diminuent; là, on rencontre le phénomène inverse. Quelquefois les deux chiffres sont augmentés ou diminués, mais leurs écarts, par rapport à la normale, ne sont pas parallèles. D'autres fois, enfin, albumine et globules varient de façon concordante, et nous devons reconnaître que ces cas sont les plus fréquents. Mais il suffit que, dans des observations qui ne sont pas rares, nous nous heurtions à des résultats contradictoires pour qu'il y ait lieu de poser cette question :

Quel est le meilleur indice des variations de l'hydrémie?

Si l'on veut bien admettre avec nous que les quantités variables des albumines sériques sont en rapport inversement proportionnel avec l'eau du sang, on comprendra combien la mesure de ces albumines peut être intéressante chez les malades œdémateux cardiaques ou rénaux. Par cette technique, en effet, il devient facile de suivre de très près les modifications permanentes de l'eau du sang chez les hydropiques. Nous disons « modifications permanentes », car nous voulons mettre hors de cause les dilutions sanguines tout à fait transitoires qui préparent et conditionnent la polyurie terminale des œdèmes cardiaques ou rénaux.

De quelques points relatifs à la pathogénie des œdèmes cardiaques et rénaux (n° 29).

Depuis les recherches de MM. Achard, Widal et de leurs élèves *la conception des œdèmes brightiques* s'est singulièrement simplifiée. On admet qu'il existe de la rétention des produits à éliminer et particulièrement du chlorure de sodium. Ces substances, trop abondantes dans le sang, passent dans les tissus et, en vertu des lois de l'osmose, elles ne peuvent effectuer cette migration sans être accompagnées par l'eau nécessaire à leur dilution.

Etant admis ce mécanisme de l'œdème brightique, on peut *a priori* en déduire deux conséquences nécessaires : c'est, d'une part, l'extrême toxicité des liquides d'œdème, puisqu'ils contiennent les déchets toxiques éliminés du sang; c'est, d'autre part, la concentration du sérum sanguin, puisque l'eau passant dans les tissus est

fournie par le sang et que nous sommes habitués à voir osciller en sens inverse l'hydratation interstitielle et l'hydrémie.

Malheureusement, aucune de ces hypothèses ne se vérifie *a posteriori*. Les liquides d'œdème brightique sont très faiblement toxiques et très peu concentrés, ainsi que l'ont établi les travaux de Baylac, de MM. Achard et Lœper. Il serait possible d'expliquer ce fait en supposant que les substances nocives noyées dans une grande quantité de sérosité sont trop diluées pour agir. On pourrait dire encore que seule l'eau s'écoule à travers les mouchetures et qu'elle laisse en quelque sorte incrustés dans les tissus les sels qui ont déterminé sa migration. Ce sont là pures vues de l'esprit et que rien ne peut encore démontrer. Il y a plus. *Non seulement le liquide hydropique n'est pas chargé de substances nocives, mais encore il ne semble pas qu'en se constituant il détermine une concentration du sang.* Au contraire, chez le brightique, on observe toujours une dilution, et cette dilution est directement proportionnelle à l'intensité des œdèmes. Ce fait nous paraît tellement important que, malgré les constatations concordantes faites par d'autres auteurs nous nous sommes demandés s'il n'était pas osé de conclure à la dilution sanguine sur la seule constatation de l'hypoalbuminose, et nous avons cherché si d'autres modifications du sang pourraient nous offrir des arguments pour ou contre cette hypothèse.

Les numérations globulaires ont pleinement confirmé cette dilution. Il y a longtemps que l'on a observé une diminution des globules et de l'hémoglobine au cours des néphrites, et particulièrement des néphrites parenchymateuses, c'est-à-dire des néphrites hydropigènes. Parallèlement on a observé que la régression des œdèmes s'accompagne d'une hausse rapide et subite de la densité globulaire. En somme, les globules rouges, comme l'albumine sérique, subissent, au cours des œdèmes rénaux, une diminution qui peut être partiellement due à leur destruction, mais qui est principalement liée à une augmentation de l'eau du sang. S'il y a de l'anémie réelle, c'est à un faible degré; ce qui demeure, c'est une pseudo-anémie en rapport avec la dilution. De cette dilution, nous avons encore de nombreuses autres preuves soit dans la mesure de la densité du sérum, soit dans celle de l'extrait sec du sang et nous pouvons affirmer qu'au cours des hydropisies brightiques, l'eau du sang augmente et augmente proportionnellement à l'œdème.

Le dosage des substances cristalloïdes conduirait à une conclusion diamétralement opposée. Depuis longtemps déjà, de très nombreux travaux ont établi que les cristalloïdes, d'une façon générale et plus particulièrement l'urée, l'acide urique, les sels, le chlorure de sodium

exceptés, sont augmentés dans le sérum des malades atteints de néphrite parenchymateuse. Assurément cette augmentation est plus marquée dans la néphrite interstitielle, mais elle existe néanmoins dans les formes hydropigènes.

En résumé si les albumines, les globules, l'extrait sec, l'hémoglobine indiquent une dilution, les cristalloïdes marquent une concentration du sang au cours de l'œdème brightique. Il faut trouver uno hypothèse pathogénique qui tienne compte de cette contradiction. Sans parler de l'augmentation des cristalloïdes, nous devons expliquer ce fait paradoxal qu'œdème et hydrémie varient parallèlement et non inversement. Ce simple fait comporte en effet des déductions curieuses. Ainsi, nous avons constaté chez de grands œdémateux que l'albumine sérique pouvait tomber à 25 et même à 15 grammes par litre, soit à un tiers et même à un cinquième du taux normal. Si la dilution explique ces faits, il faudrait admettre que le volume du sang est multiplié *par* 3 *ou par* 5. Jamais les cavités vasculaires ne pourraient atteindre une telle extension, et la faiblesse du pouls chez les grands hydropiques ne permet guère de croire à une pareille augmentation de la masse du sang. Pourtant globules et albumine ne sont pas détruits, puisqu'ils reprennent leur taux normal ou à peu près dès que disparaît l'œdème.

Pour comprendre l'œdème brightique, il faut se rappeler qu'à la suite de la rétention tissulaire ou rénale se déroule une succession invariable de phénomènes consécutifs. Lors des premières phases de rétention, le sang se dilue et, automatiquement, déverse dans les tissus de l'eau, des sels, de l'albumine, peut-être même des globules. Puis, épuré par ce mécanisme vicariant, il récupère son eau au moyen de l'alimentation et son excès de substances salines du fait de la persistance de la même cause morbide. Alors recommence la migration de l'eau, des sels, de l'albumine et des globules, et les mêmes actes réactionnels se reproduisent indéfiniment, la même cause engendrant sans cesse les mêmes effets.

Mais, si l'organisme retrouve sans cesse de nouvelles quantités d'eau et de sels, il ne saurait reproduire aussi vite les albumines et les globules. Il en résulte que celles-ci et ceux-là baissent progressivement dans le sang à mesure que croît l'œdème. Par contre, l'eau et les sels s'accroissent au contraire indéfiniment dans ce même sang en dépit des déversements incessants opérés de la circulation vasculaire dans les tissus, car leur source est inépuisable.

Nous considérons donc l'œdème brightique comme intimement lié à des phénomènes d'osmose qui ouvrent dans l'intimité des tissus une

voie de dérivation interne; mais par cette voie passent avec les substances nocives une partie des éléments fondamentaux du sang, et c'est là ce qui permet de comprendre la diminution constante des albumines et des globules du sang dans l'hydropisie rénale.

Dans l'hydropisie cardiaque, les choses sont inverses. Nous avons constamment observé une hyperalbuminose du sérum sanguin. De plus, le taux de l'albumine augmente ici, parallélement à l'œdéme, tandis que chez le brightique il varie inversement à lui. L'augmentation constante de l'albumine sérique chez l'asystolique permet de conclure à la concentration sanguine, et cette interprétation ne soulève pas ici les mêmes difficultés que chez le brightique. En effet, les résultats fournis par la numération globulaire, par la mesure de l'hémoglobine, par l'examen cryoscopique du sérum sanguin comportent la même conclusion. Tout est augmenté, globules, albumine et sels, à l'exception du chlorure de sodium qui reste à peu près fixe dans l'œdéme cardiaque comme dans l'œdéme rénal. Il est donc exact de dire, suivant l'expression populaire, que l'asystolique a le « sang épais ». Il est épais, car il est privé d'eau; de couleur foncée, parce qu'incomplétement oxydé et parce que chargé en pigments biliaires; il est même modifié dans sa coagulation, qui devient plus rapide, sans doute parce que les leucocytes chargés de fibrinferment sont proportionnellement augmentés.

Cette concentration du sang asystolique est une conséquence naturelle des conditions pathogéniques de l'œdéme cardiaque. Il est évident que sous l'influence du ralentissement de la circulation, de la stase veineuse, de la moindre tonicité cardiaque, se produit, au niveau des capillaires, une filtration exagérée de sérosité. Le rôle des phénomènes mécaniques ne saurait être mis en doute, et, s'il était nécessaire, on en pourrait donner bien d'autres preuves, telles que l'action localisatrice de la pesanteur dans les œdèmes cardiaques, l'atteinte plus fréquente des régions antérieurement distendues ou mal nourries, ou dont les veines sont engorgées. S'il subsiste un point obscur, c'est le suivant : pourquoi la filtration de la sérosité s'accompagne-t-elle des albumines du sérum chez le brightique, tandis que chez le cardiaque elle les laisse dans le sang circulant?

On voit qu'il n'est pas possible d'assimiler l'une à l'autre la pathogé nic de l'œdème cardiaque et celle de l'œdéme rénal comme on a tenté de le faire dans ces dernières années, en s'appuyant sur la rétention chlorurée qui existe dans les deux cas. En réalité de l'un à l'autre existent des différences anatomiques telles qu'elles constituent une barrière infranchissable. Dans l'un, la dilution du sang est un fait

permanent comme est la concentration dans l'autre; et ces modifications sanguines sont tellement liées au mécanisme pathogénique profond de ces œdèmes qu'elles s'exagèrent et régressent avec eux.

Imperméabilité rénale aux sensibilisatrices et aux agglutinines typhiques (n° 34).

(*En collaboration avec M.* Sartory.)

Dès 1896, Widal et Sicard recherchant l'agglutination du bacille d'Eberth par l'urine des typhiques ont observé qu'elle existe de façon inconstante et essentiellement variable même lorsque les urines sont albumineuses. Nous avons repris cette étude en cherchant à préciser le mécanisme de l'apparition et de la disparition des agglutinines dans les urines typhiques.

Au cours de nos examens nous avons toujours constaté l'absence de réaction agglutinante même à 1/10. Les urines contenaient cependant une grande quantité de bacilles d'Eberth et étaient très nettement albumineuses. Le séro-diagnostic était positif à 1/100 et 1/150. Dans l'hypothèse que passeraient seules les sensibilisatrices à travers le rein, nous avons repris les réactions en ajoutant une goutte de sérum de lapin neuf. Dans quelques cas il s'est produit et seulement à 1/10 une ébauche d'agglutination, mais ce phénomène n'excédait pas ce que l'on observe avec le sérum ordinaire du lapin.

Ces expériences nous permettent de tirer les conclusions suivantes:

1° Les bacilles d'Eberth trouvent seulement dans les milieux circulatoires les éléments organiques susceptibles de réagir contre eux en produisant les agglutinines. Ces substances ne dérivent donc pas de l'activité des épithéliums, tout au moins en ce qui concerne les épithéliums urinaires.

2° Les albumines urinaires des typhiques sont dénuées de pouvoir agglutinatif, tandis que l'on considère comme probable que les albumines sanguines le possèdent. Or, comme les albumines urinaires dérivent, partiellement au moins, des albumines sanguines, il faut admettre, ou que celles-ci sont dépouillées du pouvoir agglutinatif lors de leur passage à travers le rein, ou que jamais elles n'ont eu de pouvoir agglutinatif et qu'elles le tiennent seulement des substances solubles diffusées dans les milieux liquides dans lesquels elles sont elles-mêmes contenues.

La première hypothèse est la plus vraisemblable quoiqu'il soit

assez surprenant que les albumines sanguines puissent traverser l'épithélium rénal sans perdre leurs caractères chimiques, car on peut les identifier, et que, dans ce même passage, elles perdent certains caractères biologiques comme le pouvoir agglutinant. On pourrait dire, il est vrai, que ces caractères biologiques sont infiniment plus délicats et plus labiles que les autres.

La pepsine urinaire et les néphrites (nº 49).

(En collaboration avec M. Clarac.)

Il paraît probable que tous les ferments digestifs peuvent se retrouver dans l'urine. En tout cas le fait est certain pour la pepsine et l'amylase. La pepsine urinaire fut mise en évidence pour la première fois par Brücke en 1861, alors que cet auteur se demandait ce que devient la pepsine dans l'organisme. Il conclut que le ferment non employé au cours de la digestion est résorbé au niveau de l'intestin et éliminé par le rein. Depuis un certain nombre d'auteurs français et allemands se sont occupés de la question, en particulier, Grützner et ses élèves, Delezenne et Froin. Mais on s'est très peu inquiété des conséquences cliniques que peuvent avoir les variations de la pepsine urinaire. Nous avons examiné successivement :

1) Les méthodes de mesure de la pepsine urinaire.
2) L'étude physiologique et biochimique de la pepsine urinaire.
3) L'étude clinique de la pepsinurie.

I) **Les méthodes de mesure de la pepsine urinaire.** — Elles sont nombreuses et dérivent en général des principes suivants :

a) Opérer sur de multiples échantillons d'urine fraîche au cours d'une période de 24 heures et amener ces échantillons à un taux d'acidité favorable à l'action totale du ferment.

b) Faire choix d'une substance albuminoïde que l'on met pour un temps donné au contact de l'urine à l'étuve ou au bain-marie.

c) Additionner le mélange d'un produit quelconque susceptible d'enrayer l'action digestive des germes microbiens. On emploie en général le toluène.

d) Arrêter enfin la digestion par refroidissement rapide du mélange et calculer le degré de cette digestion par la mise en évidence et la mesure du reliquat des substances albuminoïdes non digérées.

Nous avons étudié les différentes méthodes employées, la *méthode à la fibrine de Grützner* (fibrine simple ou colorée), la *méthode à la ricine de Jacoby-Solm*, la *méthode à la caséine de Gross*, la *méthode à l'édestine de Fuld et Hirayama*.

C'est cette dernière que nous avons jugée supérieure aux autres. Elle consiste à employer pour les digestions une solution stérilisée et acidifiée d'édestine à 1/1000. L'édestine est une albumine extraite de la graine du chanvre. Des quantités d'urine progressivement décroissantes sont mises en présence de quantités fixes de la solution d'édestine pendant une heure au bain-marie à 38-40°, puis portées brusquement à l'eau froide. On ajoute à chaque tube quelques gouttes d'une solution de chlorure de sodium à saturation et il se produit un trouble dans tous les tubes ou la digestion est incomplète. Cette méthode très sensible et très commode mérite certaines critiques que nous a suggérées un usage prolongé. Les principales sont qu'elle est *inapplicable en cas d'urines spontanément troubles* et que quelquefois, pour des raisons encore inconnues, elle donne des résultats un peu contradictoires. Mais, dans la plupart des cas, elle reste très fidèle et nous pouvons, faute d'une meilleure méthode, accepter les résultats qu'elle nous fournit.

2) **L'étude physiologique et biochimique de la pepsinurie** nous conduit à examiner une série de questions qui sont :

a) *En quel point du tube digestif l'absorption de la pepsine urinaire se fait-elle ?*

b) *Sous quelle forme le ferment est-il éliminé ?*

c) *Quelles sont les variations physiologiques de cette élimination ?*

a) *Lieu d'absorption de la pepsine.* — On pouvait penser que la pepsine formée au niveau des glandes de la muqueuse gastrique est absorbée avec les produits de la digestion par cette muqueuse et par celle de l'intestin. Il n'en est rien. Tout porte à croire que la muqueuse gastrique produit du proferment dont la totalité n'est pas transformée en pepsine active, passe dans le sang et s'élimine par les reins sous forme de pepsine urinaire. Nous verrons d'ailleurs une confirmation de cette idée dans le fait que la pepsine urinaire existe principalement à l'état de proferment. Entre l'estomac et le rein la pepsine traverse le sang et elle est maintenue inoffensive par les ferments antipeptiques du sérum sanguin. Ces antiferments sont encore très mal connus, car leur étude reste particulièrement délicate.

b) *Forme d'élimination du ferment dans l'urine.* — De toute une

série de recherches très délicates il ressort que le ferment peptique amené à l'épithélium rénal sous forme de proferment est partiellement transformé par lui, si bien que l'urine contient un mélange de pepsine et de propepsine. Les constatations que nous avons faites sur les variations de la pepsine au cours des néphrites nous paraissent pleinement confirmer cette hypothèse du rôle de l'épithélium dans la transformation de la propepsine en pepsine.

c) *Variations physiologiques de la pepsinurie.* — D'une façon générale le pouvoir peptique est plus considérable dans l'urine du matin que dans celle du soir, à l'état de jeûne qu'après les repas. Beaucoup d'auteurs ont admis sans conteste cette affirmation. En réalité il semble que cette diminution du pouvoir peptique soit plus apparente que réelle et qu'elle tienne soit à la dilution plus grande des urines après les repas, soit à l'alcalinité plus grande des urines à ce moment.

3) **L'étude clinique de la pepsinurie** a été faite par un certain nombre d'auteurs au point de vue des maladies de l'estomac et par nous-même au cours des néphrites.

a) *Les variations de la pepsinurie au cours des maladies de l'estomac.* — Le plus grand nombre d'auteurs admettent que, *dans le cancer gastrique, il existe parallèlement de l'apepsie urinaire et de l'apepsie gastrique.* Ce serait un fait sinon constant, au moins très fréquent. Par contre, dans l'achylie simple que nous appelons en France apepsie et que les Allemands opposent nettement au cancer, il y aurait suppression de la pepsine dans le suc gastrique et conservation de la pepsine urinaire. D'autre part, la mise en présence d'une urine riche en pepsine et d'une urine apepsique de cancéreux gastrique déterminerait au bout de quelques jours la disparition du pouvoir peptique tandis que la même urine riche en pepsine et non mélangée garde dans le même temps toute son activité. Il y aurait donc tant dans l'urine que dans le sang et l'estomac même des cancéreux des substances qui détruisent la pepsine. Un petit nombre d'auteurs ont abouti à des résultats contraires en ce qui touche le cancer et l'apepsie. Mais nos propres recherches confirment les données ci dessus exposées.

Nous pensons qu'il faut savoir faire la critique des phénomènes observés. Quand la pepsine manque dans l'urine, cela peut prouver que la muqueuse gastrique ne fournit plus de proferment. Mais ce n'est pas une conséquence absolument nécessaire, car l'absence normale de ferment dans l'urine de l'après-midi montre à quel point

l'absorption du ferment peut nous échapper. Par contre, la présence de pepsine dans l'urine prouve que la muqueuse gastrique produit encore du proferment. Si en même temps la pepsine gastrique fait défaut, on en peut conclure que les cellules à proferment gardent leur activité et que la transformation du proferment en ferment actif est seule troublée.

Ajoutons en terminant que *le pouvoir peptique de l'urine est particulièrement élevé dans l'ulcère d'estomac et l'hyperchlorhydrie, ainsi qu'à la suite des perforations d'estomac permettant le déversement du suc gastrique dans le péritoine.*

b) *Les variations de la pepsinurie au cours des néphrites* ont fait l'objet de recherches nombreuses de notre part. Jamais, à notre connaissance, aucun auteur ne s'en était préoccupé.

Avant d'entreprendre ces recherches, nous avons tenté d'établir un procédé de dosage quantitatif de la pepsine urinaire, et nous avons montré que, sur des sujets normaux ou réputés tels, nous trouvions, avec le système de notation choisi par nous, un pouvoir peptique ou digestif toujours inférieur à 1 et allant à 0,66.

Au cours d'affections diverses n'intéressant pas le rein, nous avons également trouvé des pouvoirs digestifs inférieurs à 1 et même à 0,1. Par contre *au cours des néphrites, de quelque origine qu'elles soient*, le pouvoir peptique s'est toujours et constamment montré égal ou supérieur à 1 et dans les cas extrêmes a monté à 2,5. Les albuminuries passagères au cours des infections ou de l'asystolie ne nous ont pas paru présenter le même caractère.

En résumé, dans les néphrites vraies, le pouvoir peptique urinaire est élevé, supérieur à ce qu'il est chez l'individu sain, supérieur à ce qu'il est dans les autres maladies. Nous tenons à rapprocher ces constatations de celles qu'ont faites d'autres auteurs et en particulier Benezer d'après qui les urines des néphrétiques contiendraient un excès d'amylase.

Nous croyons avoir constaté en outre qu'une infection intercurrente fait baisser passagèrement le pouvoir peptique urinaire chez un néphrétique et que d'autre part le pouvoir peptique s'élève au fur et à mesure que la néphrite fait des progrès.

De l'auto-digestion des albumines urinaires dans les néphrites (n° 49).

(*En collaboration avec M.* Clarac.)

Les constatations que nous avons faites sur l'élévation du pouvoir peptique urinaire dans les néphrites nous ont amené à nous demander quels pouvaient être les rapports de l'albumine et de la pepsine urinaire dans les néphrites. *Il nous a paru que, dans beaucoup de cas, celle-ci réagit sur celle-là, et qu'il se fait une auto-digestion de l'albumine urinaire.* Les urines laissées au repos à l'étuve et additionnées de quantités convenables de toluène pour entraver les digestions microbiennes présentent une baisse progressive de l'albumine coagulable, fait que nous avons attribué à la peptonisation et à la digestion de l'albumine. Le phénomène de l'auto-digestion des albumines urinaires nous paraît être assez constant surtout dans les néphrites fortement albumineuses.

QUATRIÈME PARTIE

LES MALADIES DU FOIE

Nous avons consacré à l'étude des maladies du foie un traité didactique important que nous avons écrit en collaboration que M. le professeur agrégé Castaigne. Nous ne pouvons ici donner qu'un court aperçu de ce livre dans lequel nous avons tenté de mettre au point et de classer les travaux modernes si nombreux et si importants qu'a suscités la pathologie hépatique.

Notre livre commence par l'étude des notions générales d'anatomie, de physiologie et de sémiologie du foie et des voies biliaires. L'exposé des connaissances actuelles sur l'anatomie et la physiologie du foie, constitue en effet l'introduction la plus logique à l'étude de la pathologie hépatique. Il est utile que le médecin connaisse la topographie normale d'un organe, pour pouvoir découvrir, à l'aide de l'exploration physique, les modifications de place et de volume qui surviennent au cours des maladies. Plus encore que l'anatomie, la physiologie est nécessaire à la compréhension et au diagnostic des affections hépatiques. L'étude des fonctions du foie s'est enrichie, dans ces dernières années, de toute une série de travaux, qui ont montré que le rôle de cette glande est beaucoup plus complexe qu'on ne le pensait jusqu'alors. De plus en plus il semble que la fonction biliaire, seule connue jusqu'à Claude Bernard, n'est pas la plus importante de celles qui sont dévolues au foie. Supérieur à elle, nous apparaît le rôle exercé par cet organe sur le sang de la veine porte qu'il maintient à peu près fixe dans ses éléments (*rôle sanguin*) auquel il emprunte pour les assimiler, les éléments de la digestion, sucres, graisses, albuminoïdes (*rôle digestif*) pour les neutraliser ou les détruire, les éléments nocifs, poisons alimentaires ou intestinaux, microbes et

toxines (*rôle dépurateur*). Beaucoup de ces notions d'ordre physiologique sont du plus haut intérêt pour le médecin, parce qu'elles ont fourni les idées directrices d'une série de méthodes de clinique, dont le but est de mesurer la valeur fonctionnelle des cellules hépatiques. De plus, elles ont permis de mieux comprendre quelques points de la physiologie du foie, et en particulier les rapports complexes qui lient, à l'état de maladie comme à l'état de santé, d'une part l'organe biliaire et d'autre part l'intestin, le pancréas et la rate. Pour toutes ces raisons, il était indispensable de commencer l'étude de la pathologie hépatique, par un exposé sommaire de l'anatomie et de la physiologie du foie.

Tel a été l'objet de la *première partie* de ce livre. Mais, comme ces notions étaient destinées à des médecins, il nous a semblé rationnel de rapprocher de chacune d'elles les applications cliniques qu'elles comportent, au lieu de traiter les unes et les autres dans des chapitres séparés.

L'étude que nous avons faite de l'anatomie et de la physiologie du foie, nous a montré que les voies d'apport des substances toxiques vers le foie sont multiples. Cela nous explique la fréquence des maladies du foie. Mais, selon la voie suivie par l'infection ou l'intoxication, les réactions hépatiques sont variables, et cela nous a permis d'adopter une division pour l'étude des maladies du foie et des voies biliaires.

Sans doute cette division, comme toutes celles qui sont adoptées en pathologie, est forcément schématique, parce qu'il y a tous les intermédiaires entre les différentes formes pathologiques que nous devons étudier. Néanmoins, il n'est pas douteux que les lésions prédominent tantôt sur la cellule hépatique elle-même (c'est le groupe le plus important, celui des *hépatites aiguës chroniques*) ; tantôt sur les lymphatiques et les lésions siègent alors à la périphérie du foie (*péri-hépatites*); tantôt sur les vaisseaux sanguins eux-mêmes (*congestions du foie, pyléphlébite*); tantôt enfin ce sont les voies biliaires qui sont intéressés (*lithiase bilaire, angiocholite, cholécystite, formes cliniques des ictères*).

Tel est l'ordre dans lequel nous avons étudié les différentes maladies du foie et des voies biliaires. Nous résumerons dans les pages qui vont suivre quelques-uns des chapitres les plus importants de notre livre.

Nous rappellerons ensuite un des articles que nous avons écrit dans le livre sur les maladies du foie et leur traitement publié sous les auspices du professeur Gilbert et par ses élèves, Dans cet article sur la tuberculose du foie nous avons tenté de synthétiser au point de vue

clinique les notions nouvelles et nombreuses qu'ont apportées les recherches de ces dernières années.

Nous rapporterons enfin *les recherches originales entreprises par nous relativement à la pathologie hépatique.*

Généralités sur les hépatites aiguës et chroniques (n° 58.)

(*En collaboration avec M. le professeur agrégé* Castaigne.)

Les lésions du parenchyme hépatique sont multiples, varient selon l'intensité de l'attaque morbide, et selon la réaction du tissu hépatique lui-même. Si les microbes ou leurs poisons sont apportés en grand nombre au foie, il se produit un processus de dégénérescence cellulaire aiguë, avec une dilatation générale des petits vaisseaux et un afflux leucocytaire tel, que l'on a affaire à **l'hépatite aiguë** ou **à l'abcès du foie.**

Si, au contraire, le processus d'attaque est moins aigu, les lésions hépatiques seront différentes. En général elles sont complexes et procèdent de trois modes différents qui sont bien souvent groupés sur le même foie. C'est tout d'abord la *dégénérescence cellulaire* qui est le premier résultat de l'attaque d'une cellule par le poison. Mais à côté de cellules dégénérées, d'autres au contraire exaltent pour ainsi dire, leurs fonctions normales, afin de se défendre contre les substances toxiques. On constate alors de l'*hyperplasie cellulaire* qui est sans doute un moyen de défense, mais qui peut devenir une véritable lésion, une hépatite au même titre que les précédentes, mais avec des caractères différents au point de vue de la physiologie pathologique et de la clinique. Enfin le tissu conjonctif réagit au cours de cette lutte du foie contre les poisons peu intenses, et il se produit des *lésions interstitielles* plus ou moins marquées.

Selon que l'une de ces trois lésions dominera, on pourra dire que l'on se trouve en présence d'une **hépatite dégénérative, hyperplasique ou scléreuse.**

Telle est la division que nous avons adoptée, mais après ce que nous venons de dire, il est inutile d'insister sur ce fait *qu'aucune de ces formes morbides n'est absolument pure.* S'il n'est pas rare de constater dans les diverses hépatites parenchymateuses un certain degré d'inflammation du tissu interstitiel, il est extrêmement banal aussi de trouver, dans les cirrhoses, des dégénérescences ou des hyperplasies cellulaires plus ou moins étendues.

Cette notion est capitale, et doit dominer, à l'heure actuelle, toute l'étendue des hépatites. Elle permet de comprendre qu'il ne faut pas trop rigoureusement accepter les classifications anatomiques que nous avons indiquées. Il faut les considérer seulement comme de grandes divisions qui permettent de classer commodément les observations connues. Aussi ne devra-t-on pas s'étonner si, dans un grand nombre de faits, se trouvent mélangées, en proportion variable, les lésions les plus diverses. Ce sont les conséquences des conditions infiniment variables selon lesquelles agissent les germes ou poisons agresseurs, et selon lesquelles réagissent les parenchymes attaqués.

Il n'y a donc pas lieu de créer autant de types anatomiques que l'on constate de combinaisons lésionnelles possibles, car ce serait compliquer les choses outre mesure, et jamais d'ailleurs on ne pourrait se flatter de posséder la série complète des faits intermédiaires. C'est pour n'avoir pas observé ces règles, que l'on a été entraîné, dans ces dernières années, à demesurément allonger certains chapitres de la pathologie hépatique, tels que celui de la tuberculose. Il importe, à l'heure actuelle, de réagir. Les hépatites chroniques seront donc classées, d'après la lésion dominante, dans une des formes que nous venons d'indiquer, mais on saura que jamais ces lésions ne sont pures et schématiques.

Il est un autre point sur lequel il nous faut insister. Toutes ces formes lésionnelles aiguës ou chroniques ne sont pas, en réalité, des maladies autonomes. On doit les considérer pour ce qu'elles sont : des modes de réaction du parenchyme contre diverses agressions toxiques ou parasitaires. Ce qui règle le mode de réaction dans ces cas, ce n'est pas tant la qualité du corps agresseur, que la dose nocive elle-même. Un même poison, un même microbe causeront, suivant l'intensité d'action et suivant la valeur des défenses organiques, une hépatite aiguë ou une hépatite chronique, une dégénérescence parenchymateuse ou une cirrhose. Cette notion introduite par Brault en pathologie rénale est également vraie en pathologie hépatique. Elle doit être rapprochée de la précédente, et ceci permet de conclure qu'il n'existe aucune spécificité dans les processus lésionnels du foie, pas plus au point de vue anatomique qu'au point de vue étiologique. Toute lésion, même simple en apparence, se complique toujours d'adultérations secondaires dans les parties de la glande qui paraissent sauvegardées. *Toute cause peut produire, suivant les cas, des lésions aiguës ou chroniques, intenses ou légères, dans les diverses parties constituantes de la glande.*

Ceci étant posé, on comprendra de quoi dépend la diversité des

types présentés par l'observation clinique. Ainsi on ne se laissera plus troubler par cette complexité apparente, car on saura découvrir, derrière elle, les trois ou quatre grands processus réactionnels très simples, par lesquels tous les parenchymes glandulaires de l'organisme se défendent contre toutes les causes nocives.

De la valeur nosographique du terme : cirrhose vasculaire sanguine (nº 38.)

(*En collaboration avec le professeur agrégé* Castaigne.)

Lorsqu'à la suite de Laënnec, de Bright, de Kiernan, de Cruveilhier, de Lancereaux, Charcot s'attacha avec Goubault à l'étude anatomo-pathologique des cirrhoses, il donna magistralement une division qui résuma pendant longtemps l'opinion classique en France. Il opposait la cirrhose de Laënnec, qu'il appelait encore cirrhose vulgaire, ou foie granuleux, à la cirrhose hypertrophique avec ictère, dont il établissait ainsi les caractères principaux. « *Anatomiquement* cette forme d'hé-« patite diffère de la cirrhose vulgaire : 1º par l'existence permanente « d'une augmentation de volume du foie, en général très accusée ; 2º par « l'existence de certaines lésions des canalicules biliaires qui n'existent « pas dans la cirrhose de Laënnec. *Cliniquement*, elle s'en distingue : « 1º par la présence habituelle, constante peut-être, de l'ictère, lequel « est rare dans la cirrhose commune ; 2º par l'absence d'ascite qui, au « contraire, accompagne généralement et de très bonne heure cette « dernière ; enfin par la longue durée de la maladie ». Plus loin il complétait cette opposition par le célèbre parallèle histologique montrant que la cirrhose atrophique est veineuse, annulaire, multilobulaire et interlobulaire, tandis que la cirrhose hypertrophique est biliaire, insulaire, monolobulaire et intralobulaire. *Cette division était tellement simple et venait d'un tel maître qu'elle fut acceptée d'une façon unanime, et à ce moment l'histoire des cirrhoses veineuses tenait en ces deux qualificatifs : elles sont atrophiques et dues à l'intoxication alcoolique.*

Les travaux modernes ont montré que toute cirrhose veineuse n'est pas forcément atrophique, et que d'autres causes que l'alcool peuvent intervenir.

1º *Les cirrhoses veineuses ne sont pas forcément atrophiques.* — Cette conception avait été affirmée par Lancereaux (1869) ; elle est confirmée par Hanot et Gilbert (1880), qui signalent la cirrhose hyper-

trophique veineuse d'origine alcoolique. Ensuite Hutinel, et presque en même temps Sabourin (1881), révèlent l'existence d'une cirrhose hypertrophique graisseuse tuberculeuse. Hanot et Chauffard (1881) étudient la cirrhose hypertrophique pigmentaire des diabétiques. La possibilité de cirrhoses veineuses hypertrophiques est admise sans conteste depuis lors.

2° *Les cirrhoses veineuses ne sont pas toutes d'origine alcoolique.* — Déjà Becquerel (1840) avait montré l'existence de cirrhoses consécutives à une lésion cardiaque, mais il avait trop rapidement généralisé ses constatations qui, pour cette raison, furent rejetées. Frerichs signala le rôle de la syphilis et de l'impaludisme, Budd celui des condiments agissant par voie gastro-intestinale. Lancereaux, enfin, dès 1869, insistait sur ce que trois agents sont susceptibles de provoquer ces cirrhoses : l'alcoolisme, la syphilis et l'impaludisme.

Et c'est ainsi que, de progrès en progrès, on en est arrivé à admettre que la cirrhose veineuse ne constitue pas une maladie, mais un groupe morbide comprenant des lésions hépatiques chroniques ayant des causes très variables.

Il s'est produit alors, pour les cirrhoses, ce qui arrive pour tout autre terme médical. C'est qu'au fur et à mesure qu'il s'applique à un plus grand nombre de faits, il devient moins précis. A l'heure actuelle dire qu'un malade est atteint de cirrhose vasculaire sanguine n'est pas suffisant, il faut préciser davantage au point de vue anatomo-pathologique et clinique.

Faut-il aller plus loin et rayer complètement, comme le propose Brault, l'expression de cirrhoses vasculaires sanguines de notre terminologie médicale? Sans doute, quand on emploie ce terme, cela signifie simplement que la lésion chronique du foie qu'on caractérise ainsi est provoquée par une substance irritante charriée par la circulation sanguine, et nullement que la lésion soit consécutive à l'altération des vaisseaux et commandée par eux. Nous sommes donc entièrement de l'avis de Brault, quand il soutient que les lésions chroniques du foie sont l'aboutissant d'une inflammation chronique, et non pas la conséquence d'une vascularite chronique. Mais nous ne croyons pas, pour cela, qu'il faille supprimer le terme de cirrhoses vasculaires sanguines. Si l'on a soin de lui donner le sens que nous indiquons, il y a intérêt à conserver cette dénomination, car sous ce terme on classe un groupe naturel de faits qui ont *une pathogénie identique* (toxi-infection lente d'origine vasculaire), *des lésions du même ordre* (sclérose autour des vaisseaux sanguins), *et des symptômes analogues* (dus à la gêne de la circulation sanguine dans le foie.)

Nous croyons également qu'il serait tout au moins inutile de remplacer le terme de cirrhose par celui d'hépatite chronique, auquel on adjoindrait un qualificatif étiologique. Sans doute le terme de cirrhose a considérablement dévié de son sens primitif, mais quand un médecin l'emploie, à l'heure actuelle, il sait très bien qu'il est synonyme d'hépatite chronique.

Nous ajoutons que, pour de multiples raisons, nous rejetons les divisions tirées de l'étiologie, et pour le moment tout au moins nous pensons qu'il faut s'en tenir à la classification en cirrhoses vasculaires sanguines d'une part, et cirrhoses biliaires d'autre part. On oppose ainsi deux types d'hépatites chroniques, très différents par leur anatomie pathologique, leurs symptômes, leur évolution, leur pathogénie, tous les deux étant la conséquence de toxi-infections lentes qui se font d'un côté par voie sanguine, et de l'autre par voie biliaire.

Cette classification primordiale étant admise, il est indispensable de diviser les cirrhoses vasculaires sanguines en une série de formes anatomiques et cliniques.

Classification anatomique des cirrhoses vasculaires sanguines (nº 58).

(*En collaboration avec M. le professeur agrégé* Castaigne.)

L'étude de l'évolution des idées médicales concernant les cirrhoses, montre que, à l'heure actuelle, le terme de cirrhose est devenu synonyme d'hépatite scléreuse, et que l'expression de cirrhose vasculaire sanguine, signifie — au point de vue pathogénique — que le poison sclérosant a été amené au foie par la circulation sanguine. Mais selon que le poison a une action faible ou forte, selon que le foie réagit d'une façon intense ou atténuée, on aura des formes de cirrhoses que nous devons apprendre à différencier et à classer. Pour cela il faut tout d'abord préciser quelles sont les lésions de la cirrhose de Laënnec; cela permettra ensuite de mieux comprendre les autres formes anatomiques.

On peut résumer les caractères anatomiques essentiels de la cirrhose de Laënnec en disant qu'il s'agit de lésions à évolution lente, aboutissant à rendre le foie petit, dur et granuleux, par suite du développement de tissu scléreux sous forme d'anneaux, enserrant des îlots de cellules hépatiques qui restent relativement indemnes.

En partant de ces notions acquises sur la cirrhose de Laënnec, il est facile d'établir une classification anatomique des cirrhoses vasculaires sanguines.

Un premier élément pourra être tiré du volume du foie, d'où la division en cirrhoses *atrophiques* et *hypertrophiques*; mais un qualificatif de ce genre n'est pas suffisant s'il est seul, aussi faut-il faire appel en même temps aux caractères tirés de l'histologie.

La disposition du tissu scléreux fournira, à ce point de vue, un

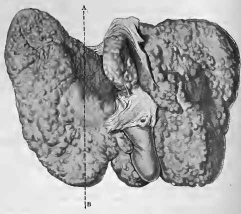


Fig. 16. — Cirrhose de Laënnec à petites granulations.

élément très utile. L'origine *bi-veineuse* de la sclérose, sa disposition exclusivement *péri-portale* ou *péri-sus-hépatique*, constituent une donnée topographique intéressante. Mais il est beaucoup plus important de constater si la sclérose est simplement *péri-veineuse* ou si elle est en même temps *péri-capillaire*. Dans ce dernier cas, le tissu scléreux, au lieu d'être disposé seulement sous forme d'anneaux, envoie des prolongements autour des cellules hépatiques, et forme une logette à chacune d'entre elles.

Enfin, l'état de la cellule hépatique, qui peut être normale, infiltrée ou dégénérée, servira encore à spécifier la forme de cirrhose à laquelle on a affaire.

A ces caractères il est absolument indispensable d'en ajouter un autre tiré de **l'évolution de la maladie.** On sait en effet, depuis les publications de Debove et celles de Hanot, que certaines cirrhoses peuvent avoir une évolution aiguë. D'ailleurs, les travaux de Lancereaux, Hutinel, Sabourin, Gilbert, etc., ont montré qu'à côté de la cirrhose hypertrophique de Hanot et Gilbert dont l'évolution est lente, il y a des cirrhoses hypertrophiques à évolution rapide, cirrhoses graisseuses, cirrhoses diffuses, etc. On conçoit que cette plus ou moins grande rapidité de l'évolution va de pair avec des diffé-



Fig. 17. — Cirrhose avec adénome

rences dans l'aspect anatomique. C'est d'ailleurs là une loi générale. Brault l'a bien mise en lumière pour le rein.

Il en est de même pour les hépatites qui peuvent être aiguës (ce sont les dégénérescences aiguës ou les abcès, mais alors il n'y a pas cirrhose), subaiguës ou chroniques (alors il y a cirrhose, mais avec des formes différentes selon la durée et l'intensité de l'action morbide).

Si l'évolution a été longue, on peut avoir affaire à une forme que Gilbert et Surmont ont appelée *cirrhose simple* parce que la cellule hépatique a résisté et n'a pas subi de dégénérescence cellulaire, parallèle à l'hyperplasie du tissu conjonctif. De plus, la cirrhose est disposée en îlots ou en anneaux, mais ne dissocie pas l'intimité des trabécules hépatiques. Ce sont donc des *cirrhoses simples péri-vasculaires, mais non péri-capillaires*, qui peuvent être atrophiques ou

hypertrophiques et qui, d'après l'examen histologique, pourront être divisées en bi-veineuses, péri-portales et péri-sus-hépatiques.

Si l'évolution a été rapide, le foie est habituellement volumineux, mais ce qui caractérise surtout ces formes, c'est l'un des deux caractères suivants qui sont souvent réunis sur le même foie : ou bien les cellules hépatiques sont dégénérées dans leur ensemble (cirrhoses compliquées de Gilbert et de Surmont); ou bien le tissu scléreux pénètre dans l'intimité des trabécules entre les cellules hépatiques elles-mêmes (cirrhoses péri-capillaires). Les cirrhoses à évolution rapide, qui sont en général hypertrophiques, peuvent donc être *compliquées ou péri-capillaires et souvent les deux à la fois.*

De l'ensemble de ces notions découle la division anatomique suivante que nous proposons d'adopter :

1° *Forme anatomique banale.*

CIRRHOSE DE LAËNNEC.

2° *Formes anatomiques plus rares.*

CIRRHOSES A ÉVOLUTION LENTE (simples, péri-vasculaires et non péri-capillaires).
- Division d'après l'aspect macroscopique .....
  - *C. atrophique.*
  - *C. hypertrophique.*
  - *C. monolobaire.*
  - *C. atropho-hypertrophique.*
  - *Foie ficelé.*
- Division d'après l'examen histologique ....
  - *C. bi-veineuse.*
  - *C. péri-portale.*
  - *C. péri-sus-hépatique.*

CIRRHOSES A ÉVOLUTION RAPIDE (compliquées ou péri-capillaires)...............
- *C. graisseuse* (compliquée et péri-capillaire).
- *C. diffuse* (péri-capillaire et non compliquée).
- *C. avec adénome*........ } compliquées, mais non péri-capillaires.
- *C. avec hépatite parenchymateuse*.............. } compliquées, mais non péri-capillaires.
- *C. pigmentaire*.......... } compliquées, mais non péri-capillaires.

Formes cliniques anormales des cirrhoses veineuses
(n° 58.)

(*En collaboration avec M. le professeur agrégé* Castaigne.)

La cirrhose veineuse peut avoir en clinique une évolution anormale par bénignité ou par gravité. Nous distinguerons donc des formes malignes et des formes atténuées.

A. — Formes malignes.

Cette appellation de *cirrhoses malignes*, à laquelle nous donnons un sens purement clinique, permet de grouper tous les cas de cir-

rhoses dont l'évolution est rapide, et qui s'accompagnent d'une intoxication de tout l'organisme : ce sont les **cirrhoses hypertrophiques diffuses**, les **cirrhoses graisseuses** et **l'adéno-cancer avec cirrhose**. *Ces trois formes méritent d'être groupées parce qu'elles ont une évolution rapidement grave; c'est pour cela que nous avons proposé le terme de cirrhoses malignes.*

1° **Cirrhoses graisseuses.** — Depuis les travaux de Lancereaux, de Hutinel, de Sabourin, on sait qu'il existe une forme de cirrhose grais-



Fig. 18. — Cirrhose de Laënnec. Décubitus dorsal (ventre de batracien).

seuse, ordinairement hypertrophique, et dont la marche est particulièrement rapide. *Au point de vue didactique*, rien de plus simple que la description de ce type de cirrhose; *au point de vue clinique*, au contraire, c'est souvent un diagnostic des plus difficiles à poser.

On peut schématiser la marche de la cirrhose graisseuse de la façon suivante : elle évolue en deux périodes plus ou moins distinctes. Pendant la première, qui dure, en général, quelques semaines, il n'existe que des troubles digestifs accompagnés de douleurs sourdes dans la région hépatique et d'un amaigrissement progressif.

La seconde période est caractérisée par l'apparition d'un ictère relativement peu intense. La douleur hépatique s'est encore accrue, et la palpation de l'organe fait constater qu'il est uniformément hypertrophié, dépassant les fausses côtes de quatre à cinq travers de doigt; il est dur mais non bosselé. La rate n'est pas augmentée de volume. Toutes ces constatations sont d'autant plus faciles à faire

que, la plupart du temps, il n'existe pas d'ascite, mais à cause de cela on ne songe pas toujours à examiner soigneusement l'abdomen. Les urines sont très rares et présentent tous les stigmates de l'insuffisance hépatique; les matières fécales sont souvent diarrhéiques, décolorées et fétides.

Tous ces symptômes d'ordre hépatique s'accompagnent toujours d'une élévation de la température, de troubles digestifs et nerveux assez accentués, avec une tendance marquée vers la cachexie.



Fig. 19. — Cirrhose de Laënnec (position verticale). Ventre en besace.

Telle est la description schématique de la maladie qui peut cependant évoluer un peu plus lentement et ne pas s'accompagner d'hypertrophie hépatique. On a alors tous les symptomes d'*une cirrhose de Laënnec à marche rapide* ; c'est sous ce nom que Debove avait décrit cette forme, à laquelle Hanot et Gilbert ont donné le nom d'*hépatite graisseuse atrophique ou sans hypertrophie*.

Abstraction faite de ce dernier type morbide qui est rare, la cirrhose graisseuse est hypertrophique et a une évolution très rapide. C'est avec le cancer du foie que l'erreur est le plus difficile à éviter, et le volume considérable de l'organe ainsi que la marche très rapide de la maladie, contribuent beaucoup à faire errer le diagnostic qui ne pourra être posé lors du premier examen et qui sera basé surtout sur l'évolution des lésions hépatiques, le foie restant à peu près stationnaire dans la cirrhose graisseuse, tandis qu'il augmente, pour ainsi dire, à vue d'œil, dans le cancer du foie.

2° **Cirrhose hypertrophique diffuse.** — Sous ce nom Gilbert, Garnier et Castaigne ont décrit un type anatomo-clinique de cirrhose qui, par son évolution, mérite de prendre place dans le cadre des cirrhoses

malignes. Les symptômes paraissent évoluer en deux périodes qui sont assez souvent bien distinctes. C'est d'abord le stade de précirrhose semblable à celui que nous avons décrit pour la cirrhose de Laënnec. Sa durée peut être assez longue; on constate même parfois des *rémissions*. Mais quand commence la seconde période qui est marquée par l'apparition de l'ascite, alors l'évolution est rapidement fatale. Deux ou trois mois à peine, pour les malades les plus favorisés, séparent la première constatation de ce symptôme du moment où on assiste aux accidents terminaux.

L'*examen du foie* montre, dans tous les cas, une hypertrophie très notable, l'organe est très facilement abordable par la palpation. Il est très dur, mais sans inégalités notables. De plus, le bord inférieur, que l'on peut très facilement accrocher, est moins mousse que dans la cirrhose graisseuse.

Le *fonctionnement de la cellule hépatique* a paru normal dans quelques cas, maia il est impossible de généraliser. Ce que l'on peut dire, néanmoins, c'est que l'insuffisanee hépatique est notée d'une façon moins constante et moins rapide que dans la cirrhose graisseuse.

La *rate* est grosse sans être volumineuse.

L'*ascite* existe dans tous les eas, mais n'est pas abondante. Le ventre, en général, est à peine développé; l'ombilic n'est pas saillant, les veines collatérales ne sont pas beaucoup plus apparentes qu'à l'état normal. Il s'agit, en somme, d'une ascite nettement constatable en clinique, mais qui n'augmente pas rapidement et qui ne nécessite pas habituellement de ponction.

L'*ictère biliphéique* est noté dans toutes les observations; il prend souvent une intensité plus considérable, à mesure que la maladie évolue.

En somme, foie très volumineux, dur et lisse; rate légèrement augmentée de volume; ascite peu abondante ne nécessitant pas habituellement la ponction; teinte subictérique des téguments; fonctionnement de la cellule hépatique souvent normal; et cependant évolution très rapidement mortelle dès que la période ascitique est commencée; tels sont les principaux caractères de la cirrhose hypertrophique diffuse.

Peut-on, dans de telles conditions, espérer faire le diagnostic? Il faut reconnaître que, dans tous les cas dont on fait l'autopsie, l'erreur avait été faite soit avec un cancer du foie, soit avec une cirrhose graisseuse. C'est dire combien le nom de cirrhose maligne que nous avons donné à cette cirrhose lui convient parfaitement au point de vue de son évolution toujours rapidement grave, et au

point de vue de la ressemblance clinique qu'elle présente avec le néoplasme.

3° **Cirrhose avec adénome.** — Elle évolue également d'une façon rapide et mérite, pour cette raison, d'être rapprochée des formes précédentes, avec lesquelles on peut facilement la confondre.

Le malade accuse des troubles digestifs accompagnés d'un si mauvais état que le diagnostic de cancer de l'estomac est généralement porté, malgré qu'on ne constate aucun signe de certitude par l'exploration physique ou fonctionnelle de l'organe. Au bout de quelques semaines, se développe une ascite assez abondante pour qu'on soit obligé de la ponctionner, de la circulation veineuse collatérale et un léger subictère. La palpation du foie montre un organe qui, quoique peu hypertrophié, est bosselé et douloureux à la pression, ainsi que cela se passe au cours des néoplasmes secondaires. Ce qui fait penser à la cirrhose, c'est, d'une part, que le foie a une consistance plus dure que dans le cancer secondaire du foie, et que, d'autre part, l'ascite se reproduit très vite. L'évolution de la maladie se fait vite et l'état général du malade s'aggrave très rapidement.

On trouve réunis chez les sujets qui présentent cette forme morbide tous les signes physiques de la cirrhose veineuse et, en même temps, tous les symptômes généraux du cancer. L'on conçoit quelle difficulté peut présenter le diagnostic, et pourquoi l'on songe surtout à un cancer secondaire du foie. Et d'ailleurs, si c'est une erreur au point de vue du diagnostic absolu, on ne peut pas en dire autant au point de vue de l'évolution et du pronostic, car sous ce rapport les deux maladies sont très analogues. Ce que nous disons pour la cirrhose avec adénome, nous l'avons dit également pour la cirrhose graisseuse, et c'est cette analogie d'évolution avec le cancer qui nous a permis de grouper toutes ces formes sous le nom de cirrhoses malignes.

B. — Formes atténuées des cirrhoses veineuses.

A l'opposé des formes que nous venons de décrire, il faut placer une catégorie de cas de cirrhoses, en général moins graves que la cirrhose typique de Laënnec, dans lesquelles un symptôme cardinal peut faire défaut : tantôt le foie est augmenté de volume au lieu d'être atrophié (*forme hypertrophique de Hanot et Gilbert*) ; tantôt l'ascite fait défaut (*formes anascitiques de Gilbert*) ; tantôt il n'existe ni ascite, ni circulation veineuse collatérale, ni même aucun symptôme attirant

l'attention sur le foie (*formes latentes*). Enfin il est des cas dans lesquels les symptômes, après avoir été accentués, s'atténuent, à un tel point, qu'on a pu parler de *guérison de la cirrhose*.

Toutes ces formes, pour ne pas être aussi fréquentes que la cirrhose typique de Laënnec, se présentent néanmoins assez fréquemment à l'observation.

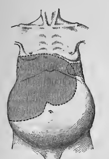


Fig. 20. — Cirrhose hypertrophique. Hypertrophie hépatique très notable. Légère splénomégalie.

Nous allons étudier d'abord les formes cliniques atténuées des cirrhoses veineuses; nous nous demanderons ensuite si les cirrhoses sont susceptibles de guérison.

1° Cirrhose hypertrophique veineuse simple. — Cette forme fut signalée tout d'abord comme un mode de début de la cirrhose atrophique. Il n'est pas douteux, en effet, que dans la période pré-cirrhotique ou pré-ascitique de la cirrhose de Laënnec la plus typique, on peut constater une augmentation de volume du foie, qui ensuite se rétracte peu à peu. Mais, à côté de ces cas, il existe des formes dans lesquelles le foie cirrhotique reste hypertrophié pendant toute l'évolution de la maladie. C'est à ces faits cliniques qu'il faut réserver le nom de *cirrhoses veineuses hypertrophiques simples*. A l'appellation qu'avaient donnée à ces cirrhoses Hanot et Gilbert, nous ajoutons l'épithète de *simple* pour les différencier des cir-



Fig. 21. — Cirrhose veineuse hypertrophique avec ascite. Foie surtout développé dans le sens transversal.

rhoses graisseuses ou pigmentaires qui sont également des cirrhoses veineuses hypertrophiques, mais qui sont compliquées et ont une évolution rapidement grave.

Le début de la cirrhose hypertrophique simple, ne diffère par aucun trait saillant des symptômes initiaux qui marquent le développement de la cirrhose de Laënnec, et l'on peut retrouver les phases pré-cirrhotique et pré-ascitique telles que nous les avons décrites.

Lorsque l'ascite est constituée, les manifestations morbides sont encore sensiblement identiques à celles de la cirrhose de Laënnec : l'ascite, la dilatation des veines sous-cutanées abdominales, les hémorroïdes, l'augmentation de volume de la rate, les troubles dyspeptiques, les modifications physiques et chimiques de l'urine, les hémorragies par diverses voies (notamment épistaxis et entérorragies), en un mot tous les symptômes classiques, à l'exception de l'atrophie hépatique, se retrouvent dans cette forme.



Fig. 22. — Cirrhose veineuse hypertrophique avec ascite. Foie surtout développé dans le sens vertical.

L'examen de l'abdomen permettra donc seul d'affirmer qu'il s'agit d'une cirrhose hypertrophique. Si l'on a soin, en effet, de pratiquer la palpation du foie aussitôt après avoir ponctionné l'ascite, on constatera que *cet organe déborde notablement ses limites normales par son bord inférieur. Celui-ci descend souvent jusqu'à la ligne transversale passant par l'ombilic, tandis que la limite supérieure du foie est en bonne place.* Il est facile, dans ces conditions, de palper la surface du foie puisqu'elle déborde les fausses côtes. On notera bien souvent qu'un seul des deux lobes est hypertrophié, mais dans tous les cas l'ensemble du foie présente une consistance beaucoup plus ferme qu'à l'état normal. Le bord inférieur est mousse, et sur la zone de la face antérieure qui est abordable par la palpation, on peut percevoir de petites inégalités qui répondent à des granulations cirrhotiques.

La connaissance de cette cirrhose hypertrophique simple présente un très grand intérêt au point de vue du pronostic, ainsi que l'avaient indiqué Hanot et Gilbert, dés leurs premières descriptions. Sans doute, la cirrhose hypertrophique veineuse peut, comme la forme atrophique, entraîner la mort par cachexie progressive, par infection surajoutée, par ictére grave ou surtout par hémorragie foudroyante. Mais, dans l'ensemble, elle est moins grave; elle permet une survie plus longue, si bien que Hanot et Gilbert avaient pu dire que, « relativement au nombre des autopsies, le nombre des guérisons de la cirrhose alcoolique hypertrophique est considérable ».

Sans doute il ne faut pas exagérer la bénignité du pronostic de cette forme de cirrhose, mais *il n'est pas douteux, néanmoins, que la plus grande partie des cas de cirrhoses qui ont été considérées comme guéries appartiennent à la forme hypertrophique.*

2° Cirrhose veineuse anascitique. — Nous avons dit que l'ascite est le symptôme capital de toutes les cirrhoses, tant pour le diagnostic qu'il permet souvent d'affirmer, que pour le pronostic que les ponctions répétées d'ascite aggravent notablement. Il est donc logique de décrire, comme spéciales, les formes de cirrhoses qui ne s'accompagnent d'ascite à aucun moment de leur évolution.

Il s'agit de malades qui présentent, au grand complet, tous les signes de la cirrhose veineuse classique, à l'exception d'un seul, l'*ascite*. Parfois la cirrhose est atrophique, mais le plus souvent le foie est volumineux, induré et granuleux. Il s'agit de ces formes de *cirrhoses hypertrophiques anascitiques*, sur lesquelles le professeur Gilbert a eu le mérite d'attirer l'attention. Ce qu'il importe de savoir surtout, c'est que l'absence d'ascite permet de porter uu pronostic moins grave, que la cirrhose soit atrophique ou hypertrophique. Cette notion ne doit pas surprendre, puisque nous savons que la déperdition albumineuse et saline, causée par les ponctions successives, est un des facteurs principaux de la cachexie des cirrhotiques.

Malgré tout, le pronostic des malades atteints de cirrhose anascitique est plus grave qu'on ne pourrait le supposer théoriquement. En effet les sujets qui présentent un épanchement abdominal sont toujours trés inquiets de leur état et se soumettent au traitement qu'on leur impose, dans la crainte d'être obligés de se faire trés souvent ponctionner. Au contraire, chez le malade atteint de cirrhose sans ascite, il est difficile de faire accepter le traitement nécessaire. Les sujets ne se sentent pas malades, en général, et ils ne veulent pas se priver des satisfactions que leur donne l'alcool. Ainsi ils sur-

mènent leurs cellules hépatiques de plus en plus, et s'exposent à l'ictère grave.

De plus, le professeur Debove et M. Courtois-Suffit ont montré que ces malades qui n'ont pas d'ascite, sont plus que tous autres exposés à des hémorragies gastro-intestinales. C'est un point sur lequel a également insisté le professeur Gilbert dans son étude sur les cirrhoses hypertrophiques anascitiques. Il a constaté, chez ces malades, une circulation collatérale profonde extrêmement marquée qui, n'étant pas contre-balancée par la pression qu'exerce l'ascite, a tendance à se dilater et à donner issue au sang.

Ainsi donc, les malades atteints de cirrhose anascitique chez lesquels *a priori* on doit porter un pronostic moins grave, sont menacés néanmoins de deux façons. D'une part, du fait de l'évolution même de la maladie, les hémorragies abdominales sont à redouter ; d'autre part, comme ces sujets refusent le plus souvent de se soumettre au traitement nécessaire, et continuent à surmener leurs cellules hépatiques, l'insuffisance aiguë du foie peut survenir chez eux.

En revanche, si ces sujets veulent accepter de se soumettre à l'hygiène qu'on leur conseille, cette forme de cirrhose anascitique est de celles qui ont le plus de chance de régresser et qui permettent sinon la guérison, du moins les survies très longues dont nous allons maintenant parler.

5° **Cirrhoses latentes.** — Les maladies dites latentes sont en réalité des maladies non diagnostiquées. Il en est ainsi pour les cirrhoses. Si les malades pour lesquels on a parlé de cirrhoses latentes avaient pu être examinés, on aurait trouvé chez eux tous les signes de la phase pré-ascitique de la cirrhose. En fait, voici comment les choses se passent : un sujet vient mourir à l'hôpital de pneumonie, d'érysipèle ou de toute autre infection aiguë. On pratique son autopsie, et l'on est tout surpris de constater toutes les lésions d'une cirrhose d'ancienne date. C'est pour les cas de ce genre qu'on a parlé de cirrhoses latentes; mais, à notre avis, il n'y a pas de différences entre ces cas et ceux de cirrhoses veineuses anascitiques. Le diagnostic n'a pas été soupçonné, parce que les malades n'ont jamais été examinés complètement.

La notion des cirrhoses latentes est néanmoins intéressante, parce qu'elle a permis de se rendre compte de la durée très longue pendant laquelle peuvent évoluer les lésions de cirrhoses, sans entraîner la mort des malades. Les cas qui sont très instructifs en ce sens, ce sont les faits dans lesquels une cirrhose a évolué tout d'abord d'une façon

classique, puis est devenue latente. On peut voir des malades qui, après avoir eu tous les symptômes d'une cirrhose atrophique, paraissent tout à fait guéris; ils vivent ainsi pendant plusieurs années, et néanmoins, quand on fait leur autopsie, on constate les lésions typiques de la cirrhose atrophique. Retenons ces faits; ils permettent de se faire une opinion sur la guérison de la cirrhose, et de raisonner, avec des bases précises, sur ce que doit être la thérapeutique rationnelle des cirrhoses veineuses.

4° **La guérison de la cirrhose est-elle possible.** — Il fut un temps où la cirrhose veineuse était considérée comme une maladie rapidement progressive, à peu près au même titre que le cancer. Sans doute Leudet, dès 1874, avait attiré l'attention sur la curabilité de l'ascite cirrhotique, mais de telles constatations étaient restées isolées, si bien que Troisier pouvait dire, en 1886, dans une communication restée justement classique : « On regarde généralement la cirrhose alcoolique du foie comme une affection dont la marche est progressive et fatale », et il ajoutait immédiatement : « mais les choses ne se passent pas toujours ainsi ». Il publia, en effet, toute une série d'observations dans lesquelles la cirrhose pouvait être considérée comme guérie.

Après lui, Letulle, Lancereaux, Bucquoy, Rendu, Millard, Dujardin-Beaumetz publièrent des observations de ce genre; Gilbert fit un travail d'ensemble, du plus grand intérêt, sur la curabilité et le traitement de cirrhoses alcooliques; enfin, plus récemment, le professeur Dieulafoy publia une clinique sur la curabilité de l'ascite cirrhotique.

De l'ensemble de ces observations, un premier fait ressort avec évidence : c'est qu'*un certain nombre de malades, après avoir présenté tous les signes d'une cirrhose veineuse, voient disparaître leur ascite; alors la cachexie diminue, les forces reviennent et les malades paraissent guéris*; reste à savoir s'ils le sont réellement.

Mais auparavant il nous faut établir un second fait : c'est que *cette évolution se produit surtout dans les cas de cirrhose hypertrophique veineuse simple.* C'est un fait que Hanot et Gilbert avaient parfaitement mis en lumière, en disant que les deux tiers des cirrhotiques actuellement cités comme guéris avaient le foie hypertrophié. Le professeur Dieulafoy a insisté à son tour sur ce fait, et a conclu en disant que la cirrhose est d'autant plus curable qu'elle se rapproche du type de la cirrhose alcoolique hypertrophique, et qu'elle est d'autant moins curable qu'elle s'éloigne de ce type. Aussi la formule de Chauf-

fard à ce sujet est-elle devenue classique : « Si la guérison est l'exception pour les cirrhoses alcooliques atrophiques, elle est la règle pour les cirrhoses alcooliques hypertrophiques, pourvu naturellement qu'intervienne un traitement méthodique et suffisamment précoce ».

Pour la cirrhose, il ne peut être question que de guérison relative; les symptômes tels que l'ascite et ses nombreuses conséquences cliniques peuvent disparaître, la lésion du foie reste. — Tel malade peut rester vingt ans et plus sans présenter de symptômes se rapportant à la cirrhose. Au moment où l'on fait son autopsie, on constate dès lésions tellement fibreuses qu'on ne peut mettre en doute leur ancienneté.

Sans doute il est juste de faire remarquer que, dans un certain nombre de cas, il se produit une hypertrophie compensatrice, ainsi que Hanot et Kahn, puis Chauffard l'ont bien mis en relief. C'est à cause de cette hypertrophie compensatrice que Dieulafoy admet que l'on peut parler de guérison vraie de la cirrhose, « puisque les pertes subies par les territoires cirrhosés sont compensées, et au delà, par des territoires hépatiques de formation nouvelle ». A notre avis, cette hypertrophie compensatrice ne constitue pas plus une guérison de la cirrhose, que l'hypertrophie du cœur n'est une guérison de l'insuffisance aortique. L'une et l'autre servent à compenser les lésions qui n'en existent pas moins, et sont toujours susceptibles de conséquences graves.

Nous ne croyons donc pas qu'on puisse parler de guérison absolue de la cirrhose. Ce qui disparaît, c'est l'ascite. La lésion cirrhotique est indélébile, tout comme l'endocardite chronique, la néphrite interstitielle ou la sclérose des cordons postérieurs de la moelle. Mais, de même que nous avons insisté sur ce fait que l'ascite constitue le symptôme de la cirrhose qui entraîne avec lui les conséquences les plus funestes, de même nous pouvons dire maintenant que *la disparition de l'ascite équivaut à la guérison relative de la cirrhose.* Et cette notion n'a pas simplement un intérêt au point de vue pathogénique, elle peut être aussi du plus grand intérêt pratique, car en découle une conclusion thérapeutique. En présence d'un malade atteint de cirrhose veineuse, ce qu'on doit chercher avant tout à guérir, c'est l'ascite. Sans doute, si l'on y parvient, ce malade reste porteur de lésions hépatiques, et est menacé d'un certain nombre d'accidents, en particulier d'hémorragies digestives. Néanmoins on aura paré à la principale cause de déperdition des forces, on aura mis un terme à ces saignées albumineuses qu'on est obligé de répéter à chaque instant ; en un mot, on aura transformé une cirrhose typi-

que en cirrhose latente, compatible, moyennant certaines précautions, avec une existence presque normale.

Anatomie pathologique des cancers du foie. (n° 38.)

Nous distinguerons les tumeurs malignes en primitives et secondaires.

1° **Néoplasme primitif.** — Il se présente sous les aspect de *cancer massif*, de *cancer nodulaire* ou d'*adéno-cancer*, le cancer massif étant le plus typique.

A. Le foie frappé de cancer massif est toujours très hypertrophié,

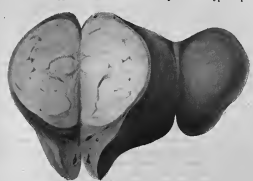


Fig. 23. — Cancer primitif du foie.

quelquefois également dans toutes ses parties, quelquefois inégalement. Le poids de la glande atteint 3, 4, 6, 8 kilogrammes et plus. La surface est lisse, sans trace de périhépatite; la coloration reste à peu près normale. Sur section, le parenchyme hépatique paraît presque totalement transformé en une masse blanc jaunâtre ou blanc grisâtre, de consistance molle ou lardacée, parfois ramollie en son centre. Les limites de la tumeur sont variables. Parfois, en certains points, elle affleure la capsule de Glisson, et transparaît sous forme

de marbrures blanchâtres ; parfois elle reste entourée de tous côtés par une coque égale de tissu hépatique sain, qui la limite nettement. C'est ce que Hanot et Gilbert ont appelé *le cancer en amande*.

En général, les gros troncs veineux, artériels et biliaires, sont indemnes, mais la vésicule ne contient qu'une bile décolorée. Les ganglions lymphatiques du hile sont gros et atteints de dégénérescence cancéreuse, ainsi que les chaînes ganglionnaires voisines. Il n'y a pas d'ascite. Enfin on trouve quelquefois des noyaux secondaires dans la vésicule biliaire, le rein droit, le péritoine et le poumon.

Ajoutons que le cancer massif peut subir, dans quelques-unes de ses parties, des altérations régressives (dégénérescence graisseuse ou colloïde, nécrobiose) qui modifient l'aspect de certains de ces segments.

L'étude histologique du cancer primitif montre qu'il s'agit d'un épithélioma le plus souvent alvéolaire. Le stroma est formé de travées de tissu conjonctif plus ou moins épaisses, circonscrivant des alvéoles rondes ou elliptiques. Dans ces alvéoles on trouve tantôt des cellules polymorphes, tantôt des cellules petites, polyédriques, tantôt des cellules très grandes, gigantesques, tantôt enfin des cellules cylindriques. C'est ainsi qu'on a décrit un épithélioma alvéolaire à cellules polymorphes, à cellules polyédriques, à cellules gigantesques, à cellules cylindriques.

D'après Lancereaux, le type histologique primordial du cancer primitif du foie serait l'*épithélioma trabéculaire*, et la disposition alvéolaire n'interviendrait que secondairement.

Quand on étudie avec soin les limites du tissu cancéreux et du tissu sain, on peut voir que les zones malades font suite progressivement aux travées saines, et ainsi on acquiert la conviction que, suivant l'assertion de Hanot et Gilbert, le cancer massif se développe aux dépens des cellules mêmes du foie et qu'il ne dérive pas de l'épithélium des canaux biliaires, comme l'ont soutenu Naunyn, Waldeyer, Brissaut, Bouveret. D'ailleurs, on connaît bien actuellement le cancer des voies biliaires, et on sait qu'il est très différent du cancer massif du foie.

Rappelons enfin qu'on a observé quelquefois le développement d'un cancer dans des lobes aberrants du foie. Tuffier a rapporté un cas de ce genre, qui fut pris, pendant la vie, pour une tumeur du rein.

B. Le cancer nodulaire étant beaucoup plus souvent la manifestation d'un cancer secondaire, nous le décrirons avec celui-ci. L'examen macroscopique du foie ne permet d'ailleurs pas, dans ces cas, de décider si le cancer nodulaire est primitif ou secondaire.

Seule la découverte d'un cancer initial, particulièrement dans le domaine des voies digestives, fera supposer le diagnostic, qui sera confirmé par l'examen histologique, car dans le cas de cancer secondaire on trouve, au niveau du foie, les caractères histologiques du néoplasme primitif.

C. **L'adéno-cancer avec cirrhose** est un type très spécial décrit par Hanot et Gilbert. Il est important de distinguer, à son sujet, les faits et leur interprétation.

Ce que tous les observateurs ont vu, ce sont des foies modérément

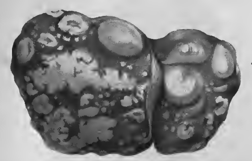


Fig. 24. — Cancer primitif nodulaire.

hypertrophiés, entourés de périhépatite et ayant très souvent l'aspect granuleux ou clouté, ainsi que la consistance dure des foies cirrhotiques, et qui présentent, soit à la superficie, soit dans la profondeur, des nodosités blanc jaunâtre ou jaune d'or, souvent ramollies au centre, et allant du volume d'un grain de mil à celui d'une noisette. Ces nodosités semblent, par places, remplacer des grains de cirrhose.

Dans ces cas, enfin, on observe habituellement que les ganglions lymphatiques ne sont pas envahis, mais en revanche les diverses ramifications veineuses et même les grosses veines afférentes et efférentes du foie peuvent être remplies de gros bouchons néoplasiques. Cet envahissement des veines, de même que l'existence possible de noyaux secondaires dans les poumons ou sous la plèvre, témoignent d'un haut degré d'infectiosité.

Outre ces lésions hépatiques, on constate en général de l'ascite et

de la distension de tout le système porte, surtout au niveau des radicules, dans la muqueuse intestinale. Quant à la rate, elle est tantôt grosse, tantôt petite.

L'*examen histologique* montre l'existence d'un épithélioma trabéculaire. Le stroma très mince est formé par la paroi des capillaires sclérosés, et l'on voit que la tumeur est seulement constituée de travées hépatiques dont les cellules sont plus grosses que les cellules normales, mais restent polyédriques ou se déforment par pression réci-



Fig. 25. — Adéno-cancer avec cirrhose.

proque. En dehors de ces lésions, on constate l'existence d'une cirrhose biveineuse.

Comment peut-on interpréter ces cas? Les uns les ont qualifiés d'*adénomes* à cause de la persistance des formes et des réactions histochimiques normales de la cellule hépatique, mais adénome implique l'idée de tumeur bénigne. Les autres, avec Hanot et Gilbert, ont classé ces cas dans les *cancers* à cause de leur haut degré d'infectiosité. Au point de vue de la pathologie générale, ces faits sont très intéressants, car ils montrent comment on peut passer de l'inflammation simple à l'inflammation cancéreuse, par une série de faits intermédiaires qui sont la *cirrhose* simple, la *cirrhose avec hypertrophie partielle de certaines zones cellulaires*, la *cirrhose hypertrophique nodulaire* décrite par Kelsch et Kiener dans le paludisme, enfin la *cirrhose avec nodules cancéreux*. D'après Garbarini, l'*adénome constitue la*

forme fondamentale d'épithélioma hépatique. Elle s'associe trop souvent à la cirrhose pour qu'il n'y ait là qu'un hasard, mais on ne peut supposer que la tumeur engendre celle-ci, car la cirrhose est trop longue à se développer. On serait plutôt porté à admettre que la cirrhose provoque l'adénome, mais si la transformation cancéreuse est connue pour des cellules glandulaires irritées ou déformées, elle ne l'est guère pour des cellules hypertrophiées, comme il arrive aux cellules hépatiques sauvegardées dans la cirrhose. D'autre part, la cirrhose n'est qu'une réaction passive, si bien qu'on doit plutôt considérer la cirrhose comme un de ces états précancéreux sur lesquels Menetrier a fort justement attiré l'attention.

D. Le sarcome **primitif** du foie est presque toujours confondu avec l'épithélioma primitif, non seulement pendant la vie, mais encore après la mort, à l'examen macroscopique. C'est dire qu'il ressemble beaucoup au cancer massif.

Seul l'examen histologique peut faire différencier les deux tumeurs, et permet de constater que le sarcome est constitué soit par des cellules rondes, soit par des cellules fusiformes.

Les histologistes s'accordent à penser, que le sarcome primitif se développe aux dépens du tissu conjonctif de la tunique externe des ramifications de l'artère hépatique ou de la veine porte.

2° **Néoplasmes secondaires.** — Les néoplasmes secondaires du foie sont à peu près toujours nodulaires. Il faut cependant faire une réserve pour ceux qui, venant d'un organe contigu, se développent dans le foie par propagation directe, de proche en proche. Le foie atteint de cancer nodulaire est souvent adhérent aux organes voisins ; il y a périhépatite et même quelquefois pleurite de la base droite.

A. **Epithélioma.** — Le foie est d'ordinaire hypertrophié, moins cependant que dans les cancers massifs. Son poids ne dépasse pas 3 à 4 kilogrammes. Sa surface se trouve parsemée de nodosités de dimensions variables, tantôt miliaires, tantôt plus volumineuses et pouvant atteindre le volume d'un œuf de poule ou de dinde, nodosités souvent ombiliquées au centre et tranchant par leur couleur sur le reste du parenchyme. Sur section, on constate un aspect analogue. Les nodosités sont essaimées dans toute l'épaisseur et en nombre variable. Au lieu de rester blanches ou jaunes, comme à l'ordinaire, elles peuvent se ramollir, s'enkyster, acquérir la dureté des fibromes, prendre un aspect gélatiniforme, devenir denses et sèches ou se teinter de sang. Bref, elles peuvent affecter toutes les modalités possibles de dégénérescence. Fréquemment, elles présentent un centre ramolli. Entre les

noyaux, le tissu hépatique tantôt reste de couleur normale, tantôt se colore en vert olive parce qu'il est imprégné de bile, ou prend une teinte jaune pâle parce qu'il est atteint de dégérescence graisseuse. Les voies biliaires, les vaisseaux sanguins sont d'ordinaire indemnes. Il existe en outre, très fréquemment, de l'ascite.

L'examen d'un cancer nodulaire doit toujours être complété par la recherche de l'organe d'où est partie l'embolie cancéreuse : estomac, intestin, rectum, pancréas.

De ces associations, le cancer gastro-hépatique est la plus fréquente. L'estomac peut, en effet, contaminer le foie de diverses façons :

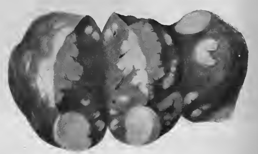


Fig. 26. — Cancer secondaire.

par voie sanguine, par voie lymphatique ou par contact direct. Quelquefois la voie de contamination lymphatique est pour ainsi dire évidente, car on peut suivre, de l'estomac au foie, les vaisseaux lymphatiques distendus par la matière cancéreuse.

L'*étude histologique des noyaux* montre une structure qui reproduit celle de la tumeur mère. Ce sera donc le plus souvent un épithélioma glandulaire ou cylindrique, plus rarement un épithélioma pavimenteux.

B. **Les sarcomes secondaires** peuvent présenter les types les plus variés, fuso et globo-cellulaires, myxo, chondro, ostéo, léio-sarcomes. Ils reproduisent ainsi le sarcome originel.

C. **Le mélano-sarcome** mérite, à cause de sa fréquence, une étude spéciale. Il se présente sous deux aspects : forme infiltrée et forme nodulaire. *Dans le mélano-sarcome infiltré*, le foie paraît gros, lisse

et dur. L'infiltration est totale ou partielle : quand elle est totale, le foie présente une teinte bronzée, uniforme, comme un foie paludéen, ou un aspect spécial comparé par Gilbert au granit (foie granité), dû à ce qu'il y a, côte à côte, des amas pigmentaires, des îlots néoplasiques et des débris parenchymateux. *Dans les formes nodulaires*, la surface de l'organe est parsemée d'une quantité variable de nodosités grosses ou petites, dont la coloration va du gris au noir d'ébène. Sur une section, la glande a un aspect truffé très particulier. Les ganglions du hile du foie sont gros et noirs. Les vaisseaux sanguins et biliaires restent intacts. Il n'y a ni ascite ni splénomégalie.

A l'examen histologique, le sarcome mélanique présente la structure d'un sarcome globo-cellulaire ou fuso-cellulaire, avec du pigment noir tantôt seulement dans les interstices, tantôt dans les cellules elles-mêmes. Les cellules sarcomateuses sont ou bien groupées exclusivement en nodules, ou bien disséminées dans tout le foie. Toujours certaines cellules hépatiques et certaines cellules endothéliales sont infiltrées de pigments. Dans quelques cas, l'aspect et la disposition des cellules sont tels que certains auteurs, en particulier Lancereaux, ont cru à l'existence de mélano-épithéliomes à côté des mélano-sarcomes. Ceci a paru d'autant plus vraisemblable que le point de départ *cutané*, dans certains cas, implique l'idée d'épithéliome, puisque la tumeur dérive d'un organe *ectodermique*.

Enfin, il ne faut pas confondre les mélano-sarcomes avec les mélanomes simples qui sont constitués par l'infiltration du foie par du pigment noir au cours d'une tumeur mélanique extra-hépatique, mais sans la présence de cellules sarcomateuses et sans désorganisation de l'architecture lobulaire.

Physiologie pathologique des obstructions biliaires.
(n° 31).

Le syndrome de l'obstruction biliaire constitue l'un des plus fréquemment observés au cours des affections hépatiques, et aussi l'un de ceux qui doivent être le mieux connus du médecin parce que suivant les aspects cliniques qu'il affecte, les indications thérapeutiques changent du tout au tout. Dans tous les segments de leur long trajet, les voies biliaires peuvent être le siège d'obstruction, mais en réalité les conséquences cliniques et anatomiques ne varieront pas dans tous les cas. Toutes les variétés d'obstruction que l'on peut imaginer peuvent rentrer dans l'une des quatre classes suivantes :

1° *L'obstruction biliaire intra-hépatique.*

2° *L'obstruction biliaire dans le canal hépatique.*

3° *L'obstruction biliaire dans le col de la vésicule ou le canal cystique (nous l'appellerons obstruction cystique).*

4° *L'obstruction biliaire dans le cholédoque de son origine à sa terminaison jusques et y compris l'ampoule de Vater (nous l'appellerons obstruction cholédocique).*

Ces quatre variétés répondent à quatre types anatomo-cliniques différents et il est fatal que toute occlusion, quelle qu'elle soit, rentre dans l'une de ces catégories. *En réalité les deux premières sont fort rares,* parce que les obstacles susceptibles de produire l'occlusion prennent généralement naissance dans la vésicule (calculs) ou se développent au niveau du cholédoque, canal dont les rapports complexes avec plusieurs organes importants, péritoine, pancréas, intestin, expliquent la très fréquente adultération. On conçoit donc que les obstructions biliaires cystiques ou cholédociques se rencontrent beaucoup plus fréquemment en pratique et doivent être plus particulièrement étudiées.

Nous nous occuperons exclusivement de ces deux formes : les obstructions cystiques (col de la vésicule et canal cystique) et les obstructions cholédociques (canal cholédoque de l'origine à l'ampoule de Vater inclus).

Les obstructions biliaires cholédociques ou cystiques produisent une série de désordres anatomiques qui se traduisent par des symptômes variés. Pendant longtemps, ces divers types anatomo-cliniques sont restés sans relations apparentes les uns avec les autres. A l'heure actuelle, grâce à des connaissances dont quelques-unes sont d'acquisition récente, il est au contraire possible de comprendre toute la série de conséquences qu'entraîne une obstruction biliaire et les choses s'enchaînent si logiquement qu'on pourrait presque imaginer *a priori* l'une des formes anatomo-cliniques de cette obstruction si elles n'avaient été déjà toutes observées. Mais pour comprendre tout ce mécanisme pathogénique, il faut, au préalable, établir deux propositions :

1° *La bile est un liquide normalement infecté.* — Longtemps on a vécu sur cette idée que, d'une part, le pouvoir antiseptique de la bile, d'autre part, l'obstacle créé par l'ampoule de Vater constituent aux voies biliaires une protection efficace contre les microbes. Malgré les constatations faites par de Blainville, Th. Robin, Netter, on trouvait encore dans la thèse de Dupré cette assertion que la bile est aseptique. Les recherches modernes ont complétement modifié ces

notions. Ehret et Stolz, puis surtout Gilbert et Lippmann, ont établi l'infection constante du milieu biliaire dans le cholédoque, l'hépatique et la vésicule.

2° Le second point à établir est le suivant. *Étant donnée une cavité normale ou pathologique contenant un liquide infecté, toutes les fois où le drainage de la cavité sera entravé, une même série de conséquences anatomiques se déroulera.* Qu'il s'agisse d'une vessie, d'un bassinet, de voies biliaires ou d'un trajet fistuleux, trois évolutions seront seules possibles en de tels cas.

a) Ou bien l'infection assez minime s'éteint, soit spontanément, soit sous l'effort de réactions organiques, et alors prédominent les *phénomènes mécaniques de rétention et de distension.*

b) Ou bien, dans le liquide infecté et non drainé, les germes prennent une virulence extrême et alors prédominent les *phénomènes de suppuration.*

c) Ou bien l'infection du liquide persiste et produit ses effets à bas bruit. Au lieu de l'inflammation aiguë, du pus, il ne se produit que de l'inflammation chronique, de la *sclérose et de l'épaississement des tissus.*

Tels sont les trois modes pathogéniques que l'on trouve au terme de toute rétention d'un liquide infecté dans l'organisme. Reste à étudier comment se manifesteront au cours des obstructions biliaires les diverses conséquences anatomiques dont il a été parlé, c'est-à-dire : *la distension mécanique, la suppuration, la sclérose.*

Ainsi qu'il a été dit plus haut, on doit admettre deux types principaux de l'obstruction biliaire : *l'obstruction cystique et l'obstruction cholédocique.* La première reste dans ses lésions et dans ses symptômes exclusivement limitée à la vésicule. La seconde, au contraire, retentit sur toute l'étendue des voies biliaires extra et intra-hépatiques, elle intéresse le foie et la vésicule. Mais dans l'un comme dans l'autre type d'obstruction, l'on retrouvera les trois modes évolutifs précédemment indiqués.

Dans les cas d'obstruction cystique, ils se traduiront par trois formes de cholécystites : *la cholécystite hydropique, la cholécystite suppurée, la cholécystite scléro-atrophique.*

Dans les cas d'obstruction cholédocique, on aura les trois types parallèles de l'angiocholécystite généralisée : *l'angiocholécystite généralisée de rétention* (ictère par rétention), *l'angiocholécystite généralisée suppurée, l'angiocholécystite généralisée scléro-atrophique* (cirrhose biliaire dite calculeuse).

Avant de terminer cette étude pathogénique, il faudrait montrer

par le détail les diverses causes qui président dans les obstructions biliaires à la distension, à la suppuration, à la sclérose. Nous ne reviendrons pas sur ce que nous avons dit de la suppuration et de la sclérose. Ce sont des processus généraux communs à toutes les rétentions organiques de liquides infectés, et l'étude de ces processus dépasse de beaucoup notre sujet. Mais, en revanche, les phénomènes de distension mécanique produits par les obstructions biliaires comportent certaines particularités qui méritent d'attirer l'attention. Nous envisagerons successivement les obstructions cystiques et les obstructions cholédociques.

Au cours des obstructions cystiques, l'obstacle mécanique qui ferme la vésicule sépare celle-ci du courant biliaire et il semblerait que la vésicule étant ainsi « exclue » de la circulation biliaire, devrait demeurer indéfiniment dans l'état où elle se trouvait lors du début de l'obstruction, dès l'instant où elle n'est envahie ni par la suppuration ni par la sclérose. Or, il n'en est rien. A la suite de l'obstruction cystique, la vésicule, loin de demeurer inerte, se distend énormément en peu de jours et, quand on est amené à l'ouvrir quelque temps après, on la trouve tantôt remplie par une grande quantité de bile, tantôt et plus souvent par un liquide muqueux, incolore et abondant. Dans le premier cas, il faut bien admettre, encore qu'on n'en ait pas la preuve, que le calcul forme clapet, permettant l'entrée et empêchant la sortie de la bile. Dans le second, cette explication ne saurait être acceptée. On pense que les nombreuses glandes de la paroi vésiculaire, irritées par l'inflammation que cause la bile retenue, entrent en action et sécrètent du mucus, mais en même temps, et c'est là le point le plus intéressant, la paroi résorbe les pigments biliaires contenus dans sa cavité, si bien que le liquide devient absolument incolore. Cette résorption est d'ailleurs fort active. Dans une observation de Chauffard, une malade fut opérée sept jours après le début de la cholécystite hydropique, et déjà la vésicule ne contenait plus de bile.

Les *obstructions cholédociques* comportent des conséquences plus graves au point de vue mécanique, puisque la totalité des voies biliaires se trouve intéressée. Elles aboutissent à une distension énorme de toutes les voies, distension due à ce que malgré l'obstacle à l'excrétion, la sécrétion continue forçant peu à peu les parois des canaux, phénomène analogue à ce qu'on observe dans les voies urinaires au cours des rétentions d'urine.

La distension des canaux intra-hépatiques se traduit macroscopiquement par une augmentation de volume et de consistance de la

glande hépatique, la distension des voies extra-hépatiques par la déformation et l'augmentation de calibre du canal hépatique, du cholédoque, du cystique et de la vésicule.

Pourtant, en ce qui touche la vésicule et le cystique, la distension mécanique n'est pas constante. Il semble qu'elle existe presque toujours en cas de cancer de la tête du pancréas, ainsi que l'ont indiqué Bard et Pic, mais qu'elle reste au contraire assez rare dans les cas d'obstruction lithiasique comme l'ont affirmé Courvoisier et Terrier. Quelle est la raison de ces conséquences variables de l'obstruction biliaire sur la vésicule? Deux principales explications en peuvent être données. Tout d'abord en cas de lithiase biliaire la vésicule a toujours une paroi qui est de longue date enflammée tant par le contact mécanique des calculs que par l'infection constante de son contenu. On peut imaginer en outre (et la constatation anatomique en est souvent faite au cours des opérations) que l'inflammation a retenti sur les feuillets péritonéaux péricholécystiques. De tout ceci il résulte que la paroi vésiculaire déjà indurée par l'inflammation chronique, et d'autre part retenue par des brides péritonéales plus ou moins serrées, reste privée de toute élasticité et ne se distend plus, même quand les autres segments des voies biliaires cèdent sous la pression.

Delbet a fourni une autre raison du même phénomène basée sur des recherches de Quénu et Wiart. Ces auteurs ont montré que le cholédoque vrai se constitue en réalité beaucoup moins haut qu'on ne l'admet cliniquement et que sur une certaine partie de leur trajet, canaux hépatique et cystique restent accolés dans une même gaine tout en conservant leur individualité. Il en résulterait, d'après Delbet, que bien des calculs qui passent pour être dans le cholédoque sont en réalité dans le cystique. Ces calculs inclus dans le cystique ont produit peu à peu, après les premières réactions du début, une sclérose avec atrophie de la vésicule; mais, en outre, comme ils forcent la paroi du cystique et augmentent son volume ils compriment le canal hépatique qui lui est immédiatement accolé et entravent plus ou moins le cours de la bile vers l'intestin. Les calculs *pseudo-cholédociques produisent donc les mêmes symptômes que des calculs cholédociques vrais.*

Formes anatomo-cliniques de la tuberculose du foie (n° 39).

Les formes cliniques et anatomiques de la tuberculose hépatique sont extrêmement nombreuses et n'ont entre elles que des rapports assez éloignés. On peut étudier des *formes latentes*, des *formes atténuées*, des *formes complètes*.

1° ***Forme latente.*** — Dans un grand nombre de cas, la tuberculose hépatique n'est révélée par aucun symptôme.

a) Dans la granulie. — Chez la plupart des sujets atteints de granulie généralisée, à l'autopsie on trouve dans le foie, comme dans tous les viscères, une multitude de granulations tuberculeuses.

Parfois, l'éruption granulique du foie aurait pu être soupçonnée pendant la vie, du fait de l'existence d'un léger degré de subictère et d'hypertrophie hépatique.

b) Dans la phtisie chronique. — Le plus souvent les lésions tuberculeuses latentes s'observent chez des phtisiques chroniques plus ou moins avancés. Ces malades n'ont présenté aucun symptôme hépatique pendant la vie. Tout au plus aurait-on pu s'étonner de leur asthénie physique et psychique, plus intense que ne l'aurait comporté l'état de leurs poumons. A l'autopsie, on trouve dans le foie des *petits tubercules* ou de la *dégénérescence graisseuse*, beaucoup *plus rarement des gros tubercules* ou *des cavernes.*

Les petits tubercules sont souvent difficiles à voir et ceci explique qu'ils aient si longtemps passé inaperçus. Cependant, après un séjour de vingt-quatre ou quarante-huit heures dans les liquides fixateurs, par exemple l'alcool, ils s'opacifient et deviennent de la plus grande netteté. Leur étude histologique montre qu'ils sont constitués comme des follicules tuberculeux typiques avec une cellule géante au centre, des cellules épithélioïdes à la périphérie. Certains très jeunes et mal formés, d'autres plus vieux et déjà caséifiés au centre n'ont pas cette structure caractéristique. L'étude histologique montre en outre presque toujours que ces tubercules prédominent à la périphérie des lobules et autour des espaces portes, et ceci indique que les bacilles ont envahi le foie par cette voie. Souvent, autour des tubercules, le foie présente une zone de dégénérescence graisseuse produite, sans doute, par les poisons diffusibles que sécrètent les bacilles de Koch enfermés dans ledit tubercule. Dans certains cas où les germes sont

plus virulents, les tubercules deviennent plus rares, la dégénérescence graisseuse plus marquée. Elle n'est d'ailleurs jamais totale dans les formes latentes, car la suppression complète du foie ne saurait exister sans certains symptômes cliniques.

Quelquefois enfin, au lieu de petits tubercules miliaires, le foie présente sur section *plusieurs gros tubercules* d'un volume variant entre un pois et une orange, de forme arrondie ou irrégulière et présentant un contenu nettement caséeux, parfois déjà ramolli ou calcifié. L'existence de ces tubercules permet de comprendre que, dans des cas absolument exceptionnels, on ait trouvé dans le foie des *abcès froids*. Ces abcès restent cliniquement latents tant qu'ils sont cachés dans le parenchyme, et ont au contraire une symptomatologie très marquée dès l'instant où d'*intra-hépatiques* ils deviennent *péri-hépatiques*.

Mais ce qu'expliquent surtout les gros tubercules du foie, c'est le mécanisme pathogénique des *cavernes biliaires*, sur lesquelles Sergent a le premier attiré l'attention. Il s'agit de petites excavations arrondies contenant une bile louche avec des débris caséeux et communiquant par un ou plusieurs orifices avec des canaux biliaires. Ceux-ci présentent entre la caverne et le hile du foie des lésions inflammatoires graves, parfois des tubercules sur leur paroi, parfois même des excavations spéloneulaires. Dans ces cas l'on a pu parler d'une *tuberculose systématisée des voies biliaires*, mais en réalité il s'agit d'infections secondaires. La caverne biliaire est seulement due à ce qu'un gros tubercule ramolli s'est ouvert et évacué par un canal biliaire, de même que les tubercules caséeux pulmonaires s'ouvrent et s'évacuent par les bronches non sans toutefois les léser.

2° ***Forme atténuée***. — Dans des cas moins fréquents, la tuberculose hépatique n'est plus absolument latente, mais elle présente quelques symptômes pouvant attirer l'attention sur le foie.

a) Dégénérescence amyloide. — Certains tuberculeux qui ont une caverne pulmonaire ou des abcès froids d'origine osseuse, en un mot une lésion suppurante chronique, offrent parfois un ensemble symptomatique assez spécial. Ils ont une diarrhée persistante, une anorexie absolue, des urines pâles, abondantes et fortement albumineuses. Leur foie, sans être ni dur, ni douloureux, paraît notablement augmenté de volume et leur rate hypertrophiée. Il s'agit là de *dégénérescence amyloïde* du foie provoquée par la suppuration tuberculeuse et, si l'on fait l'autopsie de tels sujets, la glande, volumineuse, décolorée, d'aspect cireux et exsangue sur les surfaces de sections,

présente nettement les réactions caractéristiques de l'amylose. Après badigeonnage à l'eau iodo-iodurée, les parties malades se colorent en brun acajou pour passer au bleu et au violet rougeâtre, si l'on fait agir l'acide sulfurique. A l'examen histologique, les coupes colorées par le violet de Paris montrent en violet les tissus normaux, en rouge les zones malades (surtout les vaisseaux et leur pourtour).

b) Dégénérescence graisseuse. — Chez un grand nombre de tuberculeux ayant un teint pâle, des lésions pulmonaires de moyenne intensité et un état général grave avec asthénie et cachexie extrêmement marquées, on trouve aussi un gros foie mou. Cette mollesse spéciale de l'organe rend d'ailleurs l'examen plus délicat, mais, avec un peu d'attention, on arrive à délimiter le bord inférieur. A la différence des cas précédents, il n'existe ici ni splénomégalie, ni albuminurie, ni diarrhée. Les selles sont à peu près normales, mais extrêmement décolorées. L'hypertrophie molle du foie, la profonde atteinte de l'état général sans autres symptômes viscéraux permettent de poser alors le diagnostic de *dégénérescence graisseuse du foie*. Ces états sont toujours graves et habituellement les malades meurent au bout de quelques mois, après avoir présenté du délire, du subictère, un état typhoïde, en un mot tous les signes de l'insuffisance hépatique aiguë, de l'ictère grave.

A l'autopsie de tels sujets on trouve un foie volumineux à bords et à angles émoussés, d'un jaune extrêmement pâle, d'odeur aromatique assez spéciale, de consistance molle, de densité diminuée, puisque celle-ci, comme l'ont montré MM. Gilbert et Garnier, peut s'abaisser de 1060, chiffre normal, à 1008. Sur section se remarquent les mêmes caractères; en outre, la tranche du foie est exsangue. Quelquefois cependant dans les cas où la dégénérescence est moins avancée, la surface de coupe peut rappeler grossièrement le foie muscade; c'est que la dégénérescence est surtout accentuée à la périphérie du lobule et que le centre reste congestionné par suite de l'asthénie cardiaque prolongée qui précède la mort chez de tels sujets. Il en résulte que la surface du foie offre un enchevêtrement de très petites zones pâles et colorées, d'où l'aspect muscade.

Quand la dégénérescence est totale, l'examen chimique montre que la proportion de matières grasses est passée de 2 à 3 pour 100, chiffre normal, à 20, 30 et même 75 pour 100 dans la parenchyme hépatique.

Par l'examen histologique après imprégnation osmique, on voit les cellules profondément infiltrées de graisse, mais, les noyaux peuvent encore être bien colorés, ce qui montre que la cellule n'est pas

détruite et qu'il s'agit souvent plus d'*infiltration* que de *dégénérescence graisseuse*.

c) Cirrhose péri-hépatogène. — Parmi les formes de tuberculose hépatique avec légers symptômes il faut encore citer les faits de péritonite tuberculeuse qui se compliquent à un moment de leur évolution, de douleur dans la région du foie, de subictère et au cours desquelles l'ascite se renouvelle avec une rapidité extrême. Il

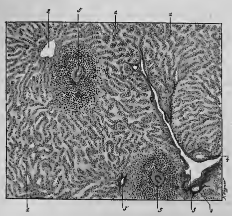


Fig. 27. — Coupe histologique d'un foie gras tuberculeux.

1. Cellules hépatiques en dégénérescence graisseuse — 2. Veine sus-hépatique. — 3. Veine porte. 4. Canalicule biliaire. — 5. Tubercule avec une cellule géante entourée d'une zone de cellules lymphoïdes.

s'agit alors de *cirrhose hépatique d'origine corticale*, *de cirrhose péri-hépatogène*. En effet, le foie paraît, à l'autopsie, profondément caché par de fausses membranes et par des adhérences avec les viscères voisins. Il est entouré d'une épaisse capsule fibreuse opaque lui formant une coque de 3 à 4 millimètres et expliquant le nom de *foie glacé* que Curschmann a le premier employé. Histologiquement le parenchyme hépatique se montre sain, excepté dans les zones corticales envahies par la sclérose partie de la coque périphérique.

3° ***Forme complète***. — Dans d'autres cas enfin, la tuberculose

hépatique se traduit surtout par des symptômes hepatiques et très peu par des signes de tuberculose. Les malades sont des *hépatiques*, et non des *tuberculeux*. Nous en décrirons trois types principaux correspondant à l'évolution d'une *cirrhose grave*, d'une *cirrhose banale*, et enfin d'une forme spéciale à l'enfant, la *cirrhose cardio-tuberculeuse*.

a) Tuberculose hépatique évoluant comme une cirrhose grave. — Un certain nombre de malades porteurs de très légères lésions tuberculeuses des poumons ou des plèvres, le plus souvent anciens alcooliques, présentent, après une phase de malaises vagues plus ou moins nettement caractérisés, une aggravation assez brusque de leur état. Ces sujets maigrissent, perdent leurs forces et tombent dans un état de prostration extrême. Ils ont de la fièvre à 38° et 39° et constamment aussi du subictère. Leur aspect donne une impression toujours mauvaise. Leur visage est amaigri, couperosé, et un peu jaune, la langue rouge et sèche avec des fuliginosités labiales, souvent existe de l'œdème des membres inférieurs.

A l'examen, le ventre se montre météorisé. Il offre un léger degré de circulation veineuse collatérale et une ascite de moyenne intensité. La foie est gros, lisse, ferme et toujours douloureux, au point que les sujets supportent parfois difficilement le poids des couvertures. La rate semble volumineuse. Enfin les urines, rares, toujours au-dessous du litre dans les vingt-quatre heures, contiennent des pigments biliaires, de l'urobiline, de l'indican et une très faible quantité d'urée. C'est un signe d'insuffisance hépatique que confirment par ailleurs les autres épreuves, comme celles de la glycosurie alimentaire et que corrobore aussi l'insuffisance de sécrétion biliaire manifestée par la décoloration des matières.

Cet état toujours grave ne se prolonge pas longtemps. Au bout de cinq à six semaines, deux à trois mois au maximum, les malades succombent après avoir présenté un état typhoïde plus ou moins accentué, très souvent aussi des hémorragies profuses, du purpura, du délire. Ici, comme dans la dégénérescence graisseuse simple, ils meurent en état d'insuffisance hépatique; mais l'évolution est beaucoup plus rapide et, de plus, il y a quelques signes d'hypertension portale.

A l'autopsie, on trouve soit *une cirrhose graisseuse*, soit *une cirrhose diffuse*, soit *une hépatite nodulaire*.

1° La *cirrhose graisseuse* a été décrite chez les tuberculeux par Hanot et Gilbert, sous le nom d'*hépatite tuberculeuse hypertrophique*. Dans ces cas, le foie a l'aspect, la coloration qu'il présente dans la

dégénérescence graisseuse, mais de plus il est plus lourd et plus ferme; son poids spécifique est plus élevé et atteint 1040 et 1045 (Gilbert et Garnier). De tels foies pèsent de 2 à 3 kilogrammes.

A l'examen histologique on constate l'existence d'une cirrhose insulaire porto-biliaire, c'est-à-dire que le tissu scléreux forme des îlots irréguliers autour des espaces porto-biliaires, îlots faits de tissu jeune encore, infiltré d'une grande quantité de lymphocytes. De ces îlots irradient plus ou moins loin des prolongements qui dissocient les cellules voisines, et celles-ci sont en pleine dégénérescence graisseuse.

Tel est l'aspect habituel de la cirrhose graisseuse. Il faut savoir que cette affection, quoique fréquente chez les tuberculeux, ne leur est pas spéciale. Elle peut se rencontrer à la suite d'autres infections et surtout d'autres intoxications telles que l'intoxication alcoolique isolée. On ne pourrait donc incriminer ici la tuberculose si l'on ne constatait, principalement dans le tissu scléreux et accessoirement dans les zones cellulaires, la présence de tubercules, tantôt typiques, tantôt atypiques.

Dans certains cas, les professeurs Gilbert et Surmont ont observé les précédentes lésions à leur stade préparatoire, pour ainsi dire, et les ont décrites sous le nom d'*hepatite tuberculeuse diffuse*. On constate alors que les cellules sont pour la plupart en état de dégénérescence graisseuse et que quelques-unes marquent une tendance à l'évolution nodulaire. Les espaces portes présentent une infiltration abondante de globules blancs, et par ailleurs existent des traces d'inflammation même autour des cellules. On peut facilement imaginer que si de telles lésions continuent, l'inflammation du tissu périportal aboutit à la formation d'îlots scléreux et la cirrhose graisseuse se constitue.

En opposition avec ces formes qui marquent le stade initial, on a observé, dans les cas qui se prolongent un peu plus longtemps, des *cirrhoses graisseuses atrophiques* ou tout au moins sans *hypertrophie*. C'est toujours le même processus, mais, seulement, à un âge un peu plus avancé.

2° A l'autopsie de sujets morts de cirrhose tuberculeuse grave, on observe parfois une *cirrhose hypertrophique diffuse* qu'a décrite le professeur Gilbert avec Garnier, puis avec le professeur agrégé Castaigne. Dans ces cas, rapportés par ces auteurs à l'action mixte de l'alcool et de la tuberculose, on observe un foie gros, pâle, non granuleux et moins nettement graisseux que dans le cas précédent. Mais, c'est surtout l'examen histologique qui donne des renseignements

intéressants. Il montre, d'une part, l'existence d'une cirrhose ayant tendance à prendre la forme annulaire; d'autre part, et ceci est caractéristique, le développement d'un fin réseau fibreux parti de ces îlots et qui forme un chevelu très ténu dissociant une à une les cellules hépatiques.

3° Dans certains cas enfin, l'évolution de ces cirrhoses graves cache le développement d'*une hépatite nodulaire*. On trouve alors un foie augmenté de volume, présentant superficiellement et dans la profondeur de petites granulations jaunes qui varient d'un grain de mil à un pois et plus, et tranchent par leur coloration sur le parenchyme voisin. L'étude histologique de ces granulations montre que les cellules y affectent une ordination toute spéciale. Elles sont rangées concentriquement autour d'un espace porte et tassées les unes contre les autres, la disposition trabéculaire ayant complètement disparu. L'hépatite nodulaire comme la cirrhose graisseuse n'est pas spéciale à la tuberculose. Elle fut d'abord décrite par Kelsch et Kiener dans le foie des paludéens, et ensuite signalée par Sabourin, par Hanot et le professeur Gilbert dans les foies tuberculeux. Comme la cirrhose graisseuse, l'hépatite nodulaire est donc un mode de réaction banal adopté par le foie contre les infections. Ce qui permet dans certains cas de fixer la nature tuberculeuse, c'est la présence de tubercules histologiquement décelables soit dans le parenchyme sain, soit au niveau des granulations.

b) Tuberculose hépatique évoluant comme une cirrhose banale. — Dans certains cas, la tuberculose hépatique revêt le masque d'une cirrhose banale. Il s'agit de sujets porteurs d'une lésion tuberculeuse pulmonaire et chez lesquels on constate de l'ascite, de la circulation veineuse collatérale de l'abdomen, une grosse rate, tous les signes de l'hypertension portale, un foie petit, dur et rétracté. On ne peut alors suspecter la tuberculose que sur l'existence d'une fièvre discontinue, de douleurs hépatiques et sur la reproduction rapide de l'ascite. Il est même probable que certains cas décrits autrefois sous le nom de cirrhoses aiguës n'étaient que des cirrhoses tuberculeuses. Ces cirrhoses tuberculeuses peuvent survenir d'emblée chez un tuberculeux ou secondairement au cours de l'évolution d'une cirrhose alcoolique. On sait d'ailleurs depuis longtemps que les cirrhoses alcooliques peuvent se compliquer de diverses manifestations tuberculeuses, par exemple sur le poumon ou le péritoine.

Les cirrhoses tuberculeuses atrophiques passent souvent inaperçues et ce n'est qu'à l'autopsie qu'elles peuvent être reconnues. Encore faut-il savoir que l'aspect macroscopique est le plus souvent celui de

la cirrhose de Laënnec. Le foie est, comme dans cette maladie, dur et rétracté, mais l'atrophie est moins considérable dans la tuberculose que dans l'alcoolisme. La surface est d'un jaune plus ou moins foncé avec par places des nodules blanchâtres. Elle est souvent granuleuse; aussi Hanot et le professeur Gilbert l'ont-ils qualifiée du nom de *foie granuleux tuberculeux*, ou, lorsque les granulations sont plus grosses et les tractus fibreux plus nettement enfoncés dans la glande, de *foie ficelé tuberculeux* (par analogie avec le foie ficelé syphilitique). Quand on sectionne de tels foies, on aperçoit souvent dans la profondeur un encerclage des zones hépatiques saines par des bandes fibreuses très marquées. C'est là ce que Hanot a nommé *le foie capitonné*. L'examen histologique montre habituellement qu'il s'agit d'une cirrhose biveineuse avec nombreux néocanalicules biliaires dans le tissu fibreux, que les cellules hépatiques sont tantôt saines, tantôt dégénérées, et qu'enfin il existe soit au milieu des cellules, soit dans les bandes scléreuses, des tubercules plus ou moins nets et d'ailleurs peu abondants.

Toujours, ou presque toujours, dans ces cas de cirrhoses tuberculeuses du foie, l'intestin présente des ulcérations. La plupart des auteurs ont attaché une grande importance à ce fait qui expliquerait pour eux l'origine des lésions hépatiques.

Jusqu'à ces dernières années l'étude des cirrhoses tuberculeuses à aspect banal était limitée aux formes atrophiques. Claude a le premier attiré l'attention sur *le rôle possible de la tuberculose dans les formes de cirrhose qui débutent par de l'hypertrophie hépatique*, avant d'évoluer vers l'atrophie. A sa suite, quelques auteurs ont tenté de montrer que la *cirrhose hypertrophique alcoolique*, décrite autrefois par Hanot et le professeur Gilbert, pourrait dans un certain nombre de cas dériver de la tuberculose. Les arguments à l'appui de cette thèse sont de deux ordres, cliniques et bactériologiques. Les arguments cliniques ont été fournis par Triboulet. Cet auteur a montré que, dans l'histoire de ces cirrhoses, on rencontre très souvent des antécédents tuberculeux; que, parallèlement à elles, se développent d'autres lésions de même nature, adénopathie trachéo-bronchique, symphyse péricardiaque, et qu'enfin leur terminaison se fait souvent encore par des accidents tuberculeux, pleurésie ou péritonite. Jousset, d'autre part, par la méthode de l'inoscopie, a pu constamment isoler des bacilles de Koch dans le liquide d'ascite fourni par ces malades et a, par ce moyen, confirmé l'opinion de Triboulet, qui, à la suite d'injections expérimentales aux cobayes, avait aussi affirmé l'infection constante de ce liquide. Jousset a de plus démontré l'existence

constante des bacilles en de tels foies. Ils y sont très rares, ne forment jamais de tubercules et ne peuvent pas être décelés par l'examen histologique. Pour les mettre en évidence, il faut broyer 4 à 5 grammes de la glande et les injecter au cobaye, après les avoir mis en suspension dans du sérum physiologique.

On peut conclure de ces faits que la cirrhose hypertrophique alcoolique de Hanot et Gilbert doit rentrer maintenant dans le groupe des tuberculoses hépatiques.

c) Cirrhose cardio-tuberculeuse. — La cirrhose cardio-tuberculeuse a été décrite pour la première fois par Hutinel et Sabourin. C'est une forme spéciale à l'enfance et à l'adolescence.

Il s'agit en général d'enfants chétifs, malingres, mal venus, avec un thorax atrophié, des membres grêles, des doigts en baguette de tambour, un ventre énorme. Dés qu'on les voit, on est frappé de leur état cyanotique, surtout marqué aux lèvres et aux oreilles. Quand on les examine, on constate que leur ventre est sillonné d'une abondante circulation veineuse collatérale, qu'il est distendu par l'ascite, que le foie est énorme, bosselé et très dur, que la rate a pris des proportions considérables. En auscultant leurs poumons, on trouve soit des signes de tuberculose, soit de l'adénopathie trachéo-bronchique. Enfin l'examen du cœur indique qu'il n'existe habituellement pas de lésions orificielles, mais que la pointe est fixe, immobile, et que la matité cardiaque est élargie. C'est là le point important du diagnostic. Ces signes prouvent l'existence d'une péricardite. Il y a péricardite et péricardite tuberculeuse; cependant, d'après d'Espine et son élève Constantinoff, il pourrait quelquefois n'exister qu'une péricardite rhumatismale. C'est en tout cas cette symphyse tuberculeuse ou rhumatismale qui produit la congestion et la cirrhose du foie, auxquelles se surajoute l'infection tuberculeuse secondaire.

De tels sujets meurent en général de bonne heure soit par asphyxie, soit par asystolie, soit par généralisation tuberculeuse. Leur autopsie révèle l'existence d'un foie gros, dur, offrant l'aspect muscade. A l'œil nu, on aperçoit quelquefois déjà des tubercules dans les travées fibreuses. Mais c'est surtout l'examen histologique qui est utile pour l'étude de ces cas. On constate l'existence d'îlots de sclérose autour des veines sus-hépatiques et aussi autour des espaces portes. C'est le type d'une cirrhose cardiaque. En outre, existent par places des follicules tuberculeux, et de plus les cellules hépatiques présentent à un degré variable de la dégénérescence graisseuse ou pigmentaire.

Contribution à l'étude des formes hypothermiques du cancer du foie.

(*Thèse de* Labonnette.)

Les auteurs s'entendent assez généralement pour admettre qu'une élévation thermique plus ou moins marquée accompagne l'évolution du cancer du foie, spécialement quand cette évolution est à marche rapide. Dans certains cas cependant, où l'état général est particulièrement atteint, où les oxydations et les échanges se font mal, le ralentissement de la nutrition se traduit par un abaissement de la température, abaissement qui tantôt se manifeste seulement dans les derniers jours de la vie, et tantôt, au contraire, a une durée prolongée.

Cet accident, qui est en somme assez rare, a été méconnu par certains auteurs. Il ne paraît pas lié à une catégorie particulière de néoplasme, mais semble se rattacher au degré d'envahissement de la glande et à l'état des cellules envahies par le processus néoplasique, seul ou associé à la cirrhose ou à la dégénérescence graisseuse. En outre de la disparition de la fonction hépatique, on peut encore invoquer, comme facteur hypothermisant, l'état d'inanition, d'épuisement et de cachexie, l'âge avancé du malade, les auto- ou les hétéro-intoxications, les infections, principalement celles d'origine intestinale, enfin l'état du filtre rénal.

Au point de vue symptomatique, dans les cas de cancer du foie avec hypothermie, cas dont le développement semble être presque toujours accompagné de troubles digestifs, l'on constate un foie gros, débordant le rebord des fausses côtes de 1 à 4 travers de doigt, et une diminution notable de la quantité des urines qui sont souvent albumineuses. L'hypothermie se manifeste avec des oscillations très marquées pouvant atteindre des chiffres extrêmes quand elle se déclare seulement à la période terminale. Au contraire, quand elle revêt une forme prolongée, lente et progressive, ses oscillations sont moindres. Il ne semble pas que l'hypothermie prolongée ait une influence sur la durée de la maladie.

Diminution de l'albumine du sang au cours des cirrhoses veineuses ascitiques. (n° 26.)

(En collaboration avec le professeur Gilbert.)

Il est actuellement établi que le liquide des ascites cirrhotiques se constitue aux dépens de la circulation portale et l'on en peut inférer que, sous l'influence de cette déperdition, le sang est modifié partiellement dans certains de ses éléments. C'est ce que nous avons tenté de vérifier en ce qui concerne les albumines du sérum sanguin. Nous avons étudié plusieurs malades à ce point de vue. Nous avons constaté, d'une façon générale, que le taux de l'albumine sérique tombe, chez de tels sujets, dès les premières ponctions, de 60 à 66 grammes pour 1000. Il y a parallèlement une légère diminution de globules rouges. Si l'on fixe à 72 ou 75 pour 1000 le taux pondéral normal des albumines sériques chez l'homme, on peut dire que le sang des cirrhotiques ascitiques est dans un état constant d'hyperalbuminose et cet état constitue sans doute une des causes déterminantes de l'*anémie séreuse* que l'on constate chez de tels sujets.

CINQUIÈME PARTIE

RECHERCHES ET TRAVAUX DIVERS

Nous réunissons dans cette dernière partie les recherches que nous avons entreprises sur divers points de pathologie et de physiologie, recherches dont plusieurs ont fait ensuite le sujet de thèses que nous avons inspirées.

Anévrysmes multiples. Caillots canaliculaires. Sur le diagnostic des anévrysmes profonds de l'aorte thoracique. (n° 18.)

(*En collaboration avec le docteur* Gruget.)

Il s'agit d'un cas d'anévrysme aortique offrant un double intérêt anatomique et clinique.

Au point de vue anatomique on trouvait un caillot gros comme une orange, obturant complètement le calibre de la poche et perforé axialement par un canal reproduisant exactement le calibre de l'aorte normale.

Au point de vue clinique il existait au-dessous de la poche située sur la crosse un second anévrysme thoracique exactement sus-diaphragmatique et cette constatation a expliqué la persistance des crises asphyxiques chez le malade, crises dues à la compression du pneumogastrique. Ces crises avaient nécessité la trachéotomie et celle-ci n'avait d'ailleurs donné aucun résultat. L'examen des poumons ne révélait d'ailleurs aucune modification du murmure vésiculaire. *Il faut*

se souvenir que l'ectasie de l'aorte thoracique provoque sous l'influence de l'effort des crises asphyxiques de violence extrême.

Sur la présence constante du champignon du muguet dans l'intestin des enfants qui ne sont pas nourris au sein. (n° 23.)

(*En collaboration avec M.* Sartory.)

Au cours d'une série de recherches que nous avons entreprises sur les champignons et levures parasites du tube digestif nous avons constaté la présence presque constante d'une levure blanche dans l'intestin des jeunes enfants.

L'étude morphologique, biologique et biochimique montre qu'il s'agit de l'*endomyces albicans, champignon du muguet.* L'intérêt de cette constatation réside surtout dans la loi qui semble lier la présence du muguet au mode d'alimentation. Nos sujets ont été divisés en deux groupes comprenant, le premier, les enfants nourris au sein, le second, ceux qui recevaient une autre nourriture que le lait maternel.

Sur les sujets de la première catégorie pris parmi des enfants de moins d'un an nous n'avons trouvé que très rarement le muguet et encore le parasite paraissait-il en pareil cas doué d'une très faible vitalité. En tenant compte des causes d'erreur possibles, nous avons conclu que le muguet ne se développe presque jamais dans l'intestin des enfants nourris au sein.

L'autre groupe comprenait des enfants recevant soit un allaitement mixte, soit du lait de vache coupé ou non d'eau sucrée. C'étaient aussi des enfants de moins d'un an. Dans presque tous les cas nous avons trouvé ici le muguet dans les selles.

La présence de cette levure acidophile dans un milieu alcalin comme l'intestin a lieu de surprendre. On peut même se demander si la levure est purement parasite et si elle ne joue pas un rôle dans la genèse de certains troubles intestinaux de l'enfance. *Il nous a semblé en tout cas que le muguet intestinal a des propriétés pathogènes beaucoup plus étendues que le muguet buccal* avec lequel on a expérimenté jusqu'ici.

Sur l'alimentation par voie extra-gastrique. (n° 28).

(En collaboration avec le professeur agrégé Castaigne.)

Les recherches expérimentales entreprises dans le but d'étudier la valeur nutritive des substances albumineuses introduites par voie extra-gastrique semblent montrer que cette méthode est à l'heure actuelle complètement insuffisante.

Il ressort de nos expériences sur les différents modes d'introduction des albumines hétérogènes dans l'organisme que les substances albumineuses introduites par voie extra-gastrique peuvent être absorbées. La preuve en est donnée par ce fait que dans l'urine comme dans le sang circulant, on a pu mettre en évidence l'albumine étrangère, grâce à des procédés d'investigation délicats, tels que la réaction des sérums précipitants.

Mais si ces substances sont absorbées, elles ne semblent avoir aucun rôle utile au point de vue de la nutrition et même elles paraissent nuisibles. On constate, en effet, que les éliminations albumineuses lèsent le rein à leur passage et provoquent à la longue des lésions de néphrite chronique. D'ailleurs les animaux qui sont soumis à ces expériences maigrissent et ont tendance à se cachectiser, même si on leur continue leur alimentation habituelle. Donc les injections sont non seulement dénuées de toute valeur nutritive mais encore nocives. En somme toutes les albumines hétérogènes qui pénètrent dans l'organisme, sans avoir subi l'action complète et définitive des ferments digestifs, se comportent comme des produits toxiques.

On conçoit que, dans ces conditions, l'emploi des albuminoïdes par voie extra-gastrique nous paraisse mériter peu de confiance. Néanmoins comme la cause des effets toxiques semble résider dans l'absence d'action préalable de ferments digestifs sur des albumines ingérées, nous avons tenté d'injecter dans l'intestin, en même temps que l'ovalbumine, une certaine quantité de pancréatine active. De cette façon, les substances albumineuses ne paraissent pas nocives et si l'on prend soin de les porter haut dans l'intestin, peuvent devenir profitables.

Mais il semble bien que, au moins en ce qui concerne les albumines, ce procédé d'alimentation extra-gastrique est bien précaire et qu'on n'est pas en droit d'y compter de façon constante.

L'eau et les échanges cutanés. (n° 30.)

(*En collaboration avec le docteur* Lamarre.)

Les conclusions qui ressortent de nos recherches nous paraissent importantes par l'ensemble des problèmes qu'elles soulèvent.

En ce qui concerne les mutations hydriques sous l'influence des bains, nous avons établi :

1) Que ces mutations existent;

2) Qu'elles consistent en absorption au-dessous d'un point fixé pour une eau et un sujet donnés, en exhalaison au-dessus de ce point. Le point fixe est dit point *isotherme*;

3) L'intensité des échanges n'est proportionnelle à la durée des bains que dans une certaine mesure. Au delà d'une demi-heure à une heure, l'intensité d'action décroît très vite;

4) L'intensité des échanges est encore subordonnée à deux facteurs que nous avons nommés le *potentiel osmotique intérieur et extérieur*, ce dernier comprenant la densité, la pression de l'eau et sans doute aussi quelques autres éléments inconnus;

5) En faisant varier comme il convient les divers facteurs sus-indiqués, on peut assez facilement et suivant les indications thérapeutiques provoquer l'exhalaison ou l'absorption d'eau. Il est indiqué en particulier, lorsqu'on recherche l'absorption, d'employer des eaux très denses, des températures plutôt basses et d'élever le potentiel osmotique intérieur en déshydratant le sujet autant que possible. Si, au contraire, l'on cherche à provoquer l'exhalaison, il faut employer des bains chauds prolongés et des eaux peu denses. On voit toutes les applications que peuvent comporter ces règles au cours des maladies. Peut-être expliquent-elles certaines actions depuis longtemps connues, telles que celles des bains froids dans les pyrexies graves. Peut-être suggéreront-elles des pratiques nouvelles utiles aux malades.

En ce qui concerne les mutations chimiques :

1) Nous sommes convaincus, sans l'avoir pu démontrer, qu'en utilisant les constatations relatives aux mutations hydriques il doit être possible de réaliser l'absorption cutanée des médicaments et substances en solution dans les bains et douches.

2) Par contre, nous croyons avoir démontré que l'on peut facilement obtenir l'exhalaison des sels normaux de l'organisme et même des substances anormales telles que l'iodure. Il suffit, pour obtenir ces

effets, d'employer des bains chauds avec des eaux peu denses afin de faciliter l'exosmose et la sécrétion. Ces constatations ont une grande importance. On peut en effet se demander si l'on n'aurait pas là un puissant adjuvant de la thérapeutique toutes les fois qu'il s'agit d'obtenir une désintoxication organique. On peut même supposer que, dans des cas extrêmes, comme par exemple chez des urémiques, on obtiendrait des résultats remarquables avec des bains chauds d'eau distillée. On voit enfin que, pour tous les sujets soumis à une intoxication professionnelle, le bain chaud quotidien ne sert pas seulement à empêcher la pénétration par la peau de parcelles toxiques qui s'y sont déposées au cours du travail. Il pourrait aussi avoir pour effet de débarrasser l'organisme d'une partie des poisons accumulés pendant le jour et soulagerait ainsi d'autant la tâche un peu lourde imposée aux reins.

Contribution à l'étude des septicémies éberthiennes non dothiénentériques. Forme cardiaque des septicémies éberthiennes simples.

(*Thèse de M.* Farey.)

Les infections éberthiennes ont pour manifestation commune et fréquente la fièvre typhoïde ou dothiénentérie. Mais, à côté de celle-ci, on peut observer dans des cas plus rares *des septicémies éberthiennes sans lésions intestinales*. Ce sont les septicémies éberthiennes non dothiénentériques.

Les septicémies éberthiennes non dothiénentériques se divisent elles-mêmes en deux classes. Dans la première se placent les faits où *la lésion spécifique, infectieuse de l'intestin est remplacée par une lésion analogue d'un autre viscère*. Ce sont les cholécystites, méningites, pleurésies typhiques. Dans ce cas, la localisation viscérale extra-intestinale est très probablement la conséquence d'une septicémie éberthienne. Dans d'autres faits, au contraire, la *septicémie éberthienne reste pure* et si l'on constate des modifications viscérales, elles sont l'œuvre non d'une localisation microbienne, mais de la mise en jeu des réactions défensives de l'organisme ou des réactions des organes à la toxémie, conséquence de la septicémie.

Les septicémies éberthiennes pures, soupçonnées par quelques anciens auteurs, n'ont pu être bien démontrées que depuis l'identification du bacille d'Eberth et l'avènement du séro-diagnostic. Leur existence a été mise hors de doute par un certain nombre d'autopsies

Cliniquement, elles peuvent surtout être reconnues par l'absence de phénomènes intestinaux au cours d'une septicémie que les recherches de laboratoire montrent être due au bacille d'Eberth. On a donné aussi, comme caractère des septicémies éberthiennes pures, la brusquerie du début et l'irrégularité de la courbe thermique. Dans notre cas, les recherches très complètes poursuivies avec M. Sartory ont montré, à plusieurs reprises, la présence du bacille d'Eberth dans le sang, dans les urines et dans les matières. La présence du bacille dans les matières ne peut être invoquée en faveur d'une lésion intestinale, car le bacille d'Eberth, éliminé par le foie, passe en grande abondance dans la bile par laquelle il est conduit à l'intestin. La présence du bacille dans les urines, où il était extraordinairement abondant, n'est pas particulière à la septicémie éberthienne pure. Mais il a semblé, d'après nos observations, que l'élimination fut ici d'une remarquable intensité.

Les septicémies éberthiennes pures s'accompagnent parfois d'une réaction splénique marquée. C'est ce qu'Eiselt a décrit sous le nom de *spléno-typhus*. D'autres fois, les réactions spléniques sont insignifiantes. Aussi le terme spléno-typhus n'est-il pas synonyme de septicémie éberthienne pure.

Dans certains cas, la septicémie éberthienne pure s'accompagne de quelques réactions organiques en rapport avec l'intoxication par les poisons des microbes contenus dans le sang. Ce sont des accidents *toxiques* et non *infectieux* qui ne changent pas le caractère fondamental de la septicémie éberthienne pure. Ces accidents créent des formes spéciales : forme *articulaire* (avec rhumatisme), forme *cérébrale*; forme *cardiaque* (dont notre observation est un type très net).

La septicémie éberthienne pure est la forme normale de l'infection éberthienne chez le *fœtus* et chez les *animaux inoculés expérimentalement.*

La valvulite uricémique.

(*Thèse de* Bailleul.)

Les accidents cardiaques de la goutte sont classiquement divisés en deux grandes catégories : troubles *fonctionnels* et troubles *trophiques*.

Aux premiers se rattachent les modifications du rythme : palpitations, bradycardie, arythmie, crises de fausse angine, tandis que les seconds comportent les diverses manifestations de la sclérose cardio-vasculaire : myocardite chronique, coronarite, lésions valvulaires d'origine artérielle.

A côté de ces accidents relativement fréquents, il en est d'autres, plus rares, qui ont déjà été observés avant nous, mais sur lesquels nous désirerions rappeler l'attention.

Nous leur avons donné le nom de *valvulite uricémique : valvulite*, pour marquer la prédominance des lésions sur les valvules; *uricémique*, pour indiquer le substratum anatomique de la lésion inflammatoire qui est l'infiltration des tissus valvulaires par des cristaux d'urates et ses rapports directs avec l'uricémie.

La première observation de valvulite uricémique est due à Lobstein (1833), qui nota la présence de cristaux d'urate de soude dans l'épaisseur de la valvule mitrale. Samuel Edwards (1850) rapporta ensuite des faits analogues. Puis ce furent les cas très probants de Lancereaux et Lackerbauer, de Sydney Coupland, et, plus récemment, le fait plus douteux rapporté par Mac Donnel et Lancereaux.

Les *lésions de la valvulite uricémique* constituent un de ses caractères fondamentaux. Dans un cœur plus ou moins hypertrophié et dilaté, on les trouve, tantôt sur la valvule mitrale, tantôt sur les sigmoïdes aortiques, jamais sur les valvules du cœur droit. La valvule malade est altérée principalement dans sa partie moyenne. La lésion n'atteint pas le bord libre, s'étend, au contraire, jusqu'au bord adhérent, et semble, surtout sur les sigmoïdes aortiques, se continuer d'une valvule à l'autre. Elle consiste en nodules irréguliers d'un blanc crayeux, présentant à peu près le volume d'un grain de millet et siégeant sur la face ventriculaire, mamelonnée, de la valvule. Sur la surface aortique, les concrétions sont plus volumineuses, inégales et d'un blanc pur. Leur consistance ferme, dure par places, est en d'autres points demi-solide. Des épaississements d'autre nature, par exemple athéromateux, peuvent coexister avec les précédents. Ainsi lésées, les sigmoïdes ont perdu toute souplesse. Sur la mitrale, les lésions sont analogues.

La nature uratique des végétations sera prouvée par l'examen microscopique et chimique.

L'examen des circonstances dans lesquelles s'établit la valvulite uricémique ne montre rien qui soit spécial à cette affection. Son étiologie est celle de l'uricémie en général avec ou sans accidents goutteux. Elle survient plus souvent chez l'homme que chez la femme, et c'est d'ordinaire un événement tardif.

Cliniquement, les symptômes sont variables. Tantôt la valvulite uricémique s'établit d'une façon tout à fait latente et elle constitue une découverte d'auscultation ou une trouvaille d'autopsie; tantôt elle est

précédée et accompagnée d'un certain nombre de troubles fonctionnels qui doivent en faire redouter l'apparition.

Dans un cas que nous avons observé, la valvulite uricémique s'est annoncée par une série de crises d'arythmie non influencées par les médications cardiaques usuelles, crises ayant duré plus d'un an, dont quatre mois sans interruption, ne s'accompagnant, à aucun moment, ni d'élévation thermique ni de symptômes de maladie infectieuse et cessant progressivement pour laisser à leur suite un souffle mitral très net, très fort et régulièrement persistant. D'autres fois, la valvulite uricémique se constitue moins bruyamment.

Dans tous les cas, une fois constituée, l'affection se caractérise par les souffles habituels de l'insuffisance mitrale ou aortique. Elle ne comporte qu'un minimum de troubles fonctionnels, quelques étouffements, quelques palpitations et ne suscite aucune modification de l'état général.

L'*évolution* de la maladie est lente, et il paraît exceptionnel qu'elle aboutisse à la défaillance cardiaque. Le malade est et reste un uricémique, et les accidents auxquels il est exposé sont ceux de sa diathèse.

La *pathogénie* de la valvulite uricémique est très obscure, comme celle de la goutte. Il est à remarquer que l'infiltration uratique des valvules du cœur n'est pas une lésion qui leur soit spéciale dans l'appareil cardio-artériel. Sous l'influence de l'uricémie, on peut observer, en effet, à côté de plaques banales d'athérome, de l'infiltration uratique sur les différents points du système artériel; comme l'ont vu et rapporté Landerer, Bramson et Bence Jones. Nous rappellerons aussi que certains viscères, et en particulier le rein, peuvent présenter, à un haut degré, l'infiltration uratique.

Il serait intéressant de chercher à établir par quel mécanisme se fait l'infiltration uratique des valvules cardiaques et des parois vasculaires, et s'il s'agit d'un dépôt direct du sang circulant ou si la lésion est la résultante d'un trouble trophique ou inflammatoire des tissus infiltrés. C'est un problème non encore résolu. Nous savons seulement qu'on peut, chez l'animal, la provoquer au niveau des valvules du cœur et des viscères par un même traumatisme. Zuleski, en pratiquant la ligature des uretères sur des oies et des poules, a constaté, de douze à quinze heures après, l'apparition d'acide urique sur les parois vasculaires, et lorsqu'il fit l'autopsie au bout de deux à trois jours, il trouva de l'infiltration uratique dans les reins, les uretères, les tissus conjonctifs, cartilagineux et, *enfin, sur les valvules du cœur*.

La valvule uricémique n'est donc bien, comme son nom l'indique, qu'un accident isolé de l'uricémie.

Sur l'hydarthrose intermittente périodique.

(*Thèse* de Mme Michelowsky.)

L'hydarthrose intermittente périodique est une maladie caractérisée par des hydarthroses multiples prédominant aux genoux, se développant de façon cyclique. par périodes de durée et d'intervalles fixes, s'accompagnant de réactions générales et locales extrêmement atténuées.

Les caractères fondamentaux de cette affection sont :

a) *L'intermittence qui est absolue au moins les premiers temps*; car, ultérieurement, dans l'intervalle des crises, l'articulation malade ne revient plus complètement à la normale.

b) *La périodicité qui existe, soit pour la crise, soit pour l'intercrise.* La crise, en effet, présente trois stades : stade d'augment, stade d'état, stade de retrait, suivi d'un intervalle libre, de santé parfaite. La durée qui sépare les crises est, elle aussi, *d'une remarquable fixité*.

c) *L'indolence relative* : le malade peut souvent marcher avec l'aide d'une canne ou de béquilles. Par là, l'hydarthrose intermittente périodique ressemble à une arthropathie tabétique.

d) *La prédominance aux genoux*, si bien que pendant toute l'évolution ces articulations sont atteintes au maximum et que, lorsque dans les phases avancées de la maladie d'autres articulations se prennent, les genoux restent le siège des lésions les plus importantes.

Historique. — Cette affection curieuse est extrêmement rare et nous n'avons pu en retrouver qu'une cinquantaine d'observations dans toute la littérature médicale. Les dernières datent de 1910 et sont dues à Ribierre, Gandy, Caussade, Leven, M. le professeur Teissier.

Étiologie. — Cette affection survient à l'âge adulte, souvent peu après la puberté. Les deux sexes paraissent atteints avec une égale fréquence. L'influence de l'hérédité est à peu près nulle. Les antécédents personnels ne sont pas beaucoup plus intéressants : la syphilis, le paludisme sont rares. Ce que l'on retrouve plus souvent, ce sont des adénopathies tuberculeuses, du rhumatisme articulaire et de l'hydarthrose fixe apparue à la suite d'un traumatisme. Toutefois,

le rôle du traumatisme paraît très secondaire. Mais, même lorsque l'hydarthrose apparaît du côté traumatisé, elle ne s'y installe le plus souvent que plusieurs semaines, ou même plusieurs mois après l'accident. Notons enfin la fréquence des troubles thyroïdiens chez ces malades et l'*influence de la grossesse* qui presque toujours amène des rémissions dans les manifestations articulaires.

Étude clinique. — Pour la clarté de notre exposé, nous le divisons en plusieurs sous-chapitres :

a) Prodrome et début de la crise;
b) Évolution cyclique et périodicité de la crise;
c) Examen physique de l'articulation pendant la crise;
d) Troubles fonctionnels pendant la crise;
e) Étude de l'articulation à la fin et entre les crises;
f) Symptômes généraux;
g) Extension aux articulations autres que le genou.

a) *Prodrome et début de la crise.* — Le plus souvent l'épanchement articulaire se fait brusquement sans aucune cause apparente. Le malade se couche parfaitement bien portant et se réveille le matin avec un gros genou.

Il n'en est pas toujours ainsi. L'épanchement peut être précédé de malaise général, de lassitude. Dans d'autres cas, il existe de la douleur prodromique siégeant tantôt dans l'articulation malade, tantôt à distance dans la jambe, dans l'aine ou sur le trajet du sciatique. Quelquefois la crise s'annonce par une sensation de froid aux pieds, par des bouffées de chaleur à la tête, des vertiges, de l'injection des conjonctives, par de grands frissons qui font claquer des dents, ou encore par de la pollakiurie et polyurie.

b) *Évolution cyclique et périodicité de la crise.* — Le gonflement articulaire passe par trois stades : stade d'augment, stade d'état et stade de retrait. Le tout dure le plus souvent quatre à cinq jours, quelquefois davantage, six et même huit jours, exceptionnellement plus de onze jours. L'intervalle libre, c'est-à-dire le laps de temps compris entre deux crises, allant de la fin de l'une au commencement de l'autre, dure en moyenne de six à dix jours. Le cycle complet ou *période* comprend l'évolution totale d'une crise suivie du stade de repos : il va, par conséquent, du début d'une crise au début de l'autre et dure environ dix à quinze jours.

Ce sur quoi il faut insister c'est que pour un même malade pendant des années la périodicité des crises a une régularité presque mathé-

matique, leur retour se faisant à jour et presque à heure fixes. C'est le caractère fondamental.

Lorsque deux articulations sont en jeu, par exemple les deux genoux, il est bien rare que la crise commence simultanément des deux côtés. Il se produit le plus souvent une sorte de balancement :



Fig. 28. — Hydarthrose intermittente périodique. Les genoux à la période d'acmé.

l'acmé de l'une correspond à la phase de déclin de l'autre. Quelquefois il arrive que l'épanchement qui a débuté en second lieu évolue beau coup plus vite que l'autre, de façon que la crise se termine presque simultanément des deux côtés. L'alternance des épanchements est moins nette, lorsque deux articulations différentes se prennent au cours d'un même accès, le genou et le coude, ou le genou et la hanche. Lorsque plusieurs articulations se prennent les unes après les autres, la crise se prolonge et l'intervalle de santé parfaite se

trouve réduit à vingt-quatre ou quarante-huit heures par exemple.

La crise débute généralement par une sensation de raideur, de tension dans l'articulation; puis apparaît le gonflement qui augmente progressivement pour arriver à son maximum le deuxième ou troi-



Fig. 29.
Hydarthrose intermittente périodique. Crise simultanée des genoux et des coudes.

sième jour. Il s'y maintient pendant un jour ou deux, pour diminuer ensuite plus ou moins vite.

c) *Examen physique de l'articulation pendant la crise.* — Lorsqu'on examine le genou à la période d'état, voici ce que l'on constate :

Le genou malade est très augmenté de volume, souvent deux fois plus gros que l'autre, il rappelle de tous points un genou tabétique. La peau est peu ou pas modifiée, de coloration normale, à peine plus

chaude, lisse, tendue, luisante, sillonnée de grosses veines très saillantes, comme cela se voit bien sur la figure ci-jointe. Nous n'insisterons pas sur les autres signes physiques qui sont ceux d'une hydarthrose abondante, déplaçant fortement et tendant à luxer la rotule.

Cette hydarthrose variable d'une heure à l'autre *ne diminue jamais pendant le repos de la nuit.*

d) Troubles fonctionnels pendant la crise. — Dans la majorité des cas,



Fig. 30. — Hydarthrose intermittente périodique du coude.

la douleur spontanée est peu prononcée, et l'impotence fonctionnelle beaucoup moins marquée que dans l'hydarthrose banale. Les malades peuvent aller et venir au plus fort de leur crise.

e) Étude de l'articulation à la fin des crises et entre elles. — A la troisième phase de la maladie, l'épanchement se résorbe en une ou deux journées. C'est alors qu'on peut se rendre compte des modifications de la jointure. Il n'est pas rare de percevoir des craquements, de sentir la synoviale épaissie. Quelquefois il reste un peu de faiblesse dans la jambe.

f) Symptômes généraux. — Si les élévations thermiques font en général défaut, ou tout au moins sont très peu marquées, il n'en existe pas moins des malaises, de l'abattement, des céphalées, de la congestion de la face, de l'injection des conjonctives, des sueurs, des troubles digestifs, de la diarrhée, des troubles urinaires. Ces derniers, assez importants à notre point de vue, consistent dans l'émission d'urines rares, boueuses, foncées, chargées d'oxolate et de phosphate de chaux. L'état viscéral est bon. Le cœur, le rein, le poumon ne paraissent pas atteints. Tout au plus trouve-t-on une augmentation légère de la rate, de l'anémie.

g) Extension aux articulations autres que le genou. — Le tableau clinique que nous venons de tracer peut être modifié du fait des localisations articulaires. Le plus souvent, les genoux seuls sont atteints. Ils se prennent, tantôt les deux à la fois, tantôt l'un après l'autre à quelques années de distance; tantôt enfin, la maladie reste limitée à un seul genou. Dans d'autres cas, l'affection atteint le genou et la hanche, ou le genou et le coude, ou encore le genou et la tibiotarsienne.

Évolution. — Après un début plus ou moins brusque, précédé ou non d'une hydarthrose fixe, l'évolution de l'hydarthrose intermittente périodique est essentiellement chronique, entrecoupée de phases de rémissions spontanées parfois très longues, de plusieurs mois à plusieurs années. Maintes fois les malades se croient guéris; mais, à l'occasion d'un traumatisme, d'une fatigue, d'un refroidissement, il y a un réveil inopiné de la maladie. Il est à remarquer qu'on observe quelquefois lors des récidives, non seulement une localisation articulaire différente, mais encore *un changement de la périodicité. Celle-ci est d'habitude d'une fixité remarquable.* Néanmoins, lorsqu'on suit la maladie pendant un grand nombre d'années, on voit que le rythme change, soit après une rémission, soit à la suite d'un traitement ou encore sans aucune cause apparente.

L'évolution est quelquefois modifiée par le traitement et, chose remarquable, presque toujours par la grossesse. Quoi qu'il en soit, au bout d'un grand nombre d'années, les malades s'affaiblissent, deviennent anémiques; l'amaigrissement est considérable. Au point de vue local, il est à noter que la *restitutio ad integrum* est de plus en plus incomplète. L'articulation reste enflée dans l'intervalle des crises, des ankyloses se produisent. L'atrophie musculaire, qui n'existait pas au cours des premières années ou n'était qu'ébauchée, devient considérable. L'hydarthrose finit souvent par devenir fixe.

Anatomie pathologique. — Les documents anatomo-pathologiques précis manquent presque complètement. On n'a aucune donnée nécropsique, et seulement un examen direct au cours d'une arthrotomie dans laquelle on n'a constaté aucune lésion spéciale.

Le liquide de ponction est quelquefois séreux, clair comme de l'eau ; dans d'autres cas, filant, visqueux, gélatiniforme. La culture et l'inoculation au cobaye restent négatives.

La synoviale paraît souvent épaissie, hypertrophiée et partiellement



Fig. 31. — Hydarthrose intermittente périodique. Examen radiographique des genoux.

ossifiée, ce qui explique la présence de corps étrangers articulaires. Les lésions des cartilages se révèlent par des craquements. L'examen radioscopique n'a été fait que dans de très rares cas. Nous avons pu le faire très complètement chez notre malade et ce document offre un grand intérêt.

Examen de face. — Sur les plateaux tibiaux des deux côtés, encoches profondes. Exostose en épine, dirigée en dehors à l'extrémité inférieure du condyle fémoral. Aspect rugueux des surfaces articulaires (tibia, condyle) par épaississement ostéo-périostique. Sur le condyle droit épaississement osseux de la capsule, épaississement et élargissement de la tête du péroné.

Examen de profil. — Mêmes signes ; épine en avant du plateau tibial. Encoche sur le plateau tibial et la tête du péroné. Ossification du ligament caspulaire en avant. Opacité détachée du condyle dans l'épaisseur de la capsule. Épaississement de la rotule.

En résumé, ce sont des lésions rappelant celles du rhumatisme chronique.



Pathogénie. — *La périodicité étant le symptôme caractéristique de*



Fig 32.

l'affection, tous les auteurs se sont efforcés d'en expliquer le mécanisme.

On a fait de cette maladie une manifestation de paludisme. D'autres ont incriminé une variation périodique de l'excitabilité des vaso-moteurs. D'autres l'ont attribuée à des manifestations de tabes fruste ou d'insuffisance thyroïdienne. Ces deux dernières hypothèses n'expliquent en rien la périodicité. Quant aux autres, elles ne résistent pas à l'examendes faits.

Il fallait trouver une explication plus plausible cadrant avec les constatations matérielles des observations et expliquant la périodicité.

Nous pensons que l'hydarthrose intermittente périodique est une

manifestation articulaire tuberculeuse de nature anaphylactique.

En étudiant une série d'observations, et la nôtre en particulier, nous avons retrouvé des manifestations tuberculeuses, soit personnelles soit héréditaires chez les sujets atteints, et nous admettons chez ces malades la succession des phénomènes suivants que M. le professeur Landouzy et Gougerot avaient déjà proposés pour expliquer certaines hydarthroses tuberculeuses fixes :

1) Des bacilles circulant dans le sang se fixent sur la jointure à la faveur de causes connues ou inconnues, traumatismes, en particulier. S'ils sont rares, isolés, ils ne provoquent qu'une réaction passagère ou nulle. Les bacilles n'envahissent pas en effet la synoviale. Seules leurs toxines diffusibles pénètrent jusqu'à la séreuse et déterminent une arthrite toxinique.

2) Chaque fois que les bacilles juxta-articulaires seront activés, l'arthrite se reproduira. Cette activation des bacilles pourrait être de cause locale, provoquée par l'accroissement du foyer tuberculeux épiphysaire. Dans le cas qui nous occupe, elle sera due à des décharges toxiniques générales, déterminées par l'existence d'une tuberculose pulmonaire ou viscérale. Les bacilles juxta-articulaires, sensibilisés comme par une injection de tuberculine, sécréteront une plus grande quantité de toxines et provoqueront une poussée articulaire. Chez notre malade, nous avons observé que *les injections d'Immun Körper de Spengler provoquaient toujours un accroissement des poussées suivantes.*

3) *Pour expliquer la périodicité* nous admettons qu'ici l'arthrite est non seulement toxinique mais anaphylactique : c'est une réaction anaphylactique localisée par une épine tuberculeuse articulaire légère. Nous savons en effet, d'une part, qu'on peut observer des accidents articulaires aigus dans la sérothérapie autituberculeuse. Nous savons, d'autre part, les faits suivants touchant l'anaphylaxie :

a) Le choc anaphylactique ne peut pas être provoqué plusieurs fois de suite, sans intervalle entre les deux expériences;

b) La dose à laquelle est faite l'injection déchaînante n'est pas indifférente pour la réussite de l'expérience;

c) Une seule injection déchaînante peut provoquer des accidents anaphylactiques en série.

En admettant la nature anaphylactique de l'affection, nous sommes tout naturellement amenés à considérer les phénomènes généraux observés dans beaucoup de ces cas : lassitude, abattement, sueurs, angoisse, injection des conjonctives, tachycardie, diarrhée, pollakiurie et polyurie, comme dus au choc anaphylactique.

TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE
DERMATOLOGIE ET VÉNÉRÉOLOGIE

DEUXIÈME PARTIE
MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX

TROISIÈME PARTIE

MALADIES DES REINS

QUATRIÈME PARTIE

LES MALADIES DU FOIE

CINQUIÈME PARTIE

RECHERCHES ET TRAVAUX DIVERS

72991. — Paris. Imprimerie Lahure, 9, rue de Fleurus.